

**CÁC NGUYÊN LÝ**

**Y HỌC NỘI KHOA**

**HARRISON**

**TẬP 1**

HARRISON'S  
PRINCIPLES  
**OF INTERNAL MEDICINE**

MC GRAW-HILL BOOK COMPANY

# CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA

## Harrison

Tập I

### TÓ CHỨC BIÊN SOẠN

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

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC  
1999

## LỜI GIỚI THIỆU

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

# MỞ ĐẦU

## Y HỌC LÂM SÀNG

### I. THỰC HÀNH Y KHOA

#### \* Điều mong đợi ở thầy thuốc

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

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

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

#### \* Quan hệ giữa người bệnh và thầy thuốc

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

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

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

Ngày càng có nhiều người bệnh được các nhóm thầy thuốc nhiều bệnh khoa, nhiều bệnh viện và các tổ chức bảo vệ sức khỏe chăm sóc thay vì các cá nhân thầy thuốc thực hành độc lập. Có nhiều khả năng

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

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

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

- (1) Những nỗ lực mạnh mẽ làm giảm các chi phí y tế ngày càng leo thang;
- (2) Đô thị hóa vào các tiền bộ kỹ thuật và kỹ thuật điện toán ngày càng tăng trong nhiều phương diện chẩn đoán và điều trị;
- (3) Tinh cát động về địa dư gia tăng ở cả hai phía bệnh nhân và thầy thuốc;

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

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

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

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

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

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

*"Ý nghĩa của mối quan hệ riêng tư thân mật giữ thày thuốc với người bệnh không thể không nhấn mạnh là vì trong rất nhiều trường hợp thì cả việc chẩn đoán và điều trị đều trực tiếp này thuộc mối quan hệ này. Một trong các phẩm chất cốt yếu của nhà làm sảng là mối quan tâm đến tinh thần đạo*

*là vĩ bối quyết của việc chăm nom người bệnh nằm ngày trong việc chăm sóc người bệnh đó".*

### • Các kỹ năng làm sảng

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Việc sử dụng có suy nghĩ các xét sàng lọc không được lấn lông với việc cho làm bừa bãi các xét nghiệm. Việc dùng các xét sàng lọc dựa trên thực tế mà một nhóm các thử nghiệm labo có thể được tiến hành thuận lợi với chỉ một mẫu máu có giá tương đối rẻ. Các biện pháp định lượng sinh hóa học đồng thời với các thử nghiệm labo đơn giản để bảo mẫu, phân tích nước tiểu, và đo tốc độ lắng máu thường cung cấp điều mới quan trọng cho sự có mặt của một quá trình bệnh lý. Đồng thời, người thầy thuốc cũng phải học cách đánh giá những dữ kiện bất thường tình cờ xuất hiện trong số các xét sàng lọc có thể không nhất thiết nói lên một bệnh thực sự. Không có gì lồng phi hơn và vô tích sự hơn là di sâu thăm dò mà chỉ dựa vào một báo cáo có một kết quả labo bất thường trên một người bệnh thực ra là khỏe mạnh. Trong số hơn 40 xét được thực hiện trên nhiều người bệnh thường có một xét nghiệm với kết quả không bình thường. Nếu trên làm sàng không có gì nghi ngờ về một bệnh cơ bản thì thường nếu thử lại xét đó một lần nữa để xem có phải do sai lầm của labo hay không. Nếu kết quả bất thường đó được xác nhận thì điều quan trọng là phải phân biệt một trị số bất thường không đáng kể (dưới hai

khoảng lệch chuẩn) với một trị số bất thường quan trọng (trên hai khoảng lệch chuẩn). Ngay cả trong trường hợp bất thường quan trọng thì việc quyết định liệu có nên tiếp tục thăm dò thêm nữa cũng là một phán đoán lâm sàng của người thầy thuốc.

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

#### • Chẩn đoán bệnh

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

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

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

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

#### • Sản sóc người bệnh

Việc chăm sóc người bệnh bắt đầu từ lúc xuất hiện mối quan hệ cá nhân giữa người bệnh và thầy thuốc. Nếu không có sự tin tưởng và lòng tin từ phía người

bệnh thì hiệu quả của phần lớn các biện pháp điều trị đều giảm. Trong nhiều trường hợp, nếu có lòng tin thay thuốc, thì sự làm yên tâm là cách điều trị tốt nhất, và đó là tất cả sự cần thiết.

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

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

**Các rối loạn do thầy thuốc gây ra** Một rối loạn do thầy thuốc xuất hiện khi những tác hại của một thứ thuốc hoặc một thứ thuốc nào đó, gây ra một tổn thương bệnh lý mà thường tổn này không không liên quan tới bệnh cần được điều trị. Rất luận bệnh cảnh làm sáng rực rỡ, trách nhiệm của thầy thuốc là phải thận trọng khi sử dụng các biện pháp điều trị mới và mạnh, phải xem xét tác dụng,

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

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

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

**Sự ung thuận được giải thích** Trong một kỳ nguyên kỹ thuật học tiến bộ mâu le, người bệnh cần tới những biện pháp chẩn đoán và điều trị có thể gây ra đau đớn và đặt ra một số nguy cơ nào đó.

Các biện pháp này bao gồm tất cả các thủ thuật như sinh thiết mổ, các thủ thuật chụp x-quang có đặt ống thông, thủ thuật nội soi và nhiều thủ thuật khác. Trong phần lớn các bệnh viện và phòng khám ở Hoa Kỳ, những người bệnh cần làm các thủ thuật đó phải ký tên vào một tờ giấy ung thuận. Song, điều còn quan trọng hơn là khái niệm rằng người bệnh phải hiểu rõ ràng nguy cơ do các thủ thuật này có thể gây ra; đây là định nghĩa sự ung thuận có được giải thích. Đó là nhiệm vụ của thầy thuốc phải giải thích cho người bệnh một cách thật để hiểu về các thủ thuật sẽ tiến hành. Nhờ cách làm có ý thức như vậy nên đã giảm nhẹ được nhiều điều kinh sợ do không hiểu biết vốn gắn liền với việc nằm điều trị tại bệnh viện.

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

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

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

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

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

**Nghiên cứu và giảng dạy** Danh hiệu "bác sĩ" (doctor) xuất phát từ chữ Latinh "docere", có nghĩa là giảng dạy, nên người thày thuốc phải góp phần vào việc truyền bá thông tin và kiến thức y học cho người khác, và tự nguyện dạy lại những gì mà mình đã học được cho các đồng nghiệp cũng như cho sinh viên y khoa và những đồng nghiệp. Việc thực hành y khoa tuy thuộc toàn bộ kiến thức y học mà

lĩnh vực kiến thức lại dựa trên một chuỗi vô tận các khám phá khoa học, quan sát lâm sàng, phân tích và nhận định. Tiến bộ trong y học tùy thuộc vào sự thu hoạch các thông tin mới, nghĩa là tùy thuộc việc nghiên cứu, việc này thường phải định líu tội người bệnh; việc chăm sóc y tế được cải tiến đòi hỏi phải truyền đạt các thông tin này. Như một bộ phận của các trách nhiệm rộng lớn hơn đối với xã hội, thày thuốc phải khuyến khích người bệnh tham gia các cuộc nghiên cứu lâm sàng được chấp nhận về mặt đạo lý, nếu các nghiên cứu này không gây ra những rủi ro bất lợi, đau đớn hoặc phiền hà.

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

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

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

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

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

- (1) ngừng không hồi phục chức năng tuần hoàn và hô hấp;
- (2) ngừng không hồi phục tất cả các hoạt động của toàn bộ não.

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

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

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

- (1) Chẩn đoán chết não, dựa vào các tiêu chuẩn kể trên, phải được một thầy thuốc khác chứng nhận và được xác nhận bằng thăm khám lâm sàng và điện

não đồ, được nhắc lại một hoặc nhiều lần.

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

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

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

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

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

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

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

Trong một mô hình đơn giản hóa, lập luận lâm sàng định lượng bao gồm năm giai đoạn. Nó bắt đầu bằng việc nghiên cứu điều than phiền chính thông qua các câu hỏi đầu mối bao gồm trong bệnh sử hiện tại (bảng 2-1). Các câu hỏi này được bổ sung bằng tiền sử bệnh và bằng việc thăm khám thực thể, có chú ý đến việc tìm hiểu chi tiết các hệ thống cơ quan đầu mối. Đến giai đoạn hai, người thầy thuốc

có thể lựa chọn một loạt các test chẩn đoán, mỗi test có một mức chính xác và hữu dụng riêng để nghiên cứu các khả năng chẩn đoán phân biệt cần nêu lên. Vì mỗi test phải trả một phí tổn nào đấy, và một số test lại có thể gây phiền phức và cả nguy cơ nữa, nên trước khi chỉ định làm các test thầy thuốc phải hỏi xem liệu kết quả hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng đã đủ có giá trị chẩn đoán chưa. Bước thứ ba, các dữ kiện lâm sàng phải được kết hợp vào các kết quả thử test để đánh giá các khả năng có thể được xem là đúng trong chẩn đoán phân biệt. Bước thứ tư, phải cân nhắc giữa các nguy cơ với lợi ích do việc lựa chọn chẩn đoán và điều trị sau này để đưa ra một lời khuyên cho người bệnh. Sau cùng, lời khuyên này được đem trình bày với người bệnh, và sau khi đã bàn luận thỏa đáng về cách lựa chọn thì mới bắt đầu một kế hoạch điều trị. Mỗi bước trong năm bước của mô hình đơn giản hóa này thuộc quá trình lập luận lâm sàng đều có thể được phân tích riêng biệt.

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

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

### • Bệnh sử và thăm khám thực thể

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

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

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

sử tập trung chú ý vào khám lâm sàng một số cơ quan nào đó, và các phát hiện khám lâm sàng phải khuyến khích việc xét lại kỹ hơn một số hệ cơ quan nào đó.

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

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

(\*) Iterative hypothesis testing

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

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

Khi các thầy thuốc sử dụng bách sú và thăm khám thực thi để đi đến một chẩn đoán thì ít khi họ tin chắc vào chẩn đoán đó. Do vậy, tối ưu là nên đánh giá điều chắc chắn của chẩn đoán bằng các thuật ngữ xác suất. Điều quan trọng thường là, xác suất này không được hiểu thị hàng tỉ lệ phần trăm thực sự mà thay bằng các thuật ngữ như "gần như luôn luôn", "thường thường", "đôi khi" hoặc "ít khi". Là vì các thầy thuốc khác nhau có thể qui ra các xác suất khác nhau đối với cùng một thuật ngữ, nên các từ không chính xác này có thể gây ra những điều hiểu lầm lớn trong các thầy thuốc với nhau hoặc giữa các thầy thuốc với người bệnh. Các thầy thuốc phải cố gắng đưa ra các đánh giá chặt chẽ và định lượng, và bài có thể được, phải hiểu đạt tính xác suất bằng con số. Chẳng hạn, thầy vi súi không chắc hinh ảnh chụp röntgen là chỉ dẫn của bệnh ung thư ruột kết, thì, nếu có thể, nên đưa ra một chỉ dẫn chính xác hơn của xác suất bệnh ung thư với bệnh hinh ảnh röntgen này. Một xác suất 10 đến 15% ung thư có thể được nhận định là "không chắc", song từ

một viễn cảnh lâm sàng thường có thể đảm bảo việc đánh giá sau này vì những hậu quả nghiêm trọng nếu bỏ qua việc giải phẫu một khối u sói khi còn còn có thể cắt bỏ được.

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

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

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

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

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

bệnh mà nhà lâm sàng phải cứu xét.

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

#### \* Các test chẩn đoán: chỉ định, tính chính xác và tính hữu ích

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

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

Kết quả test	Tình trạng bệnh	
	Có	Không
Đương tính	a (đương tính thực)	b (đương tính giả)
Âm tính	c (âm tính giả)	d (âm tính thực)
Tỉ số tính xác suất trước	= $(a + c)(a + b + c + d) / (a + b + c + d)$ = Tổng số người mắc bệnh / Tổng số người lâm bệnh	
Độ nhạy	= $a/(a + c)$ = số test (+) thực / Tổng số bệnh nhân mắc bệnh	
Tính đặc hiệu	= $d/(b + d)$ = số test (-) thực / Tổng số người không có bệnh	
Tỷ lệ âm tính giả	= $c/(a + c)$ = số test (-) giả / Tổng số người mắc bệnh	
Tỷ lệ dương tính giả	= $b/(b + d)$ = số test (+) giả / Tổng số người không có bệnh	
Giá trị dự đoán dương tính	= $a/(a + b)$ = số test (+) thực / Tổng số test (+)	
Giá trị dự đoán âm tính	= $d/(c + d)$ = số test (-) thực / Tổng số test (-)	
Dộ chính xác tổng quát	= $(a + d)/(a + b + c + d)$ = dương tính thực + âm tính thực / Tổng số test	

Mặc dù các báo cáo về tính chính xác của các test chẩn đoán thường được biểu thị bằng các thuật ngữ

giá trị dự đoán dương tính và âm tính, song các giá trị định lượng này còn tùy thuộc vào số mắc bệnh

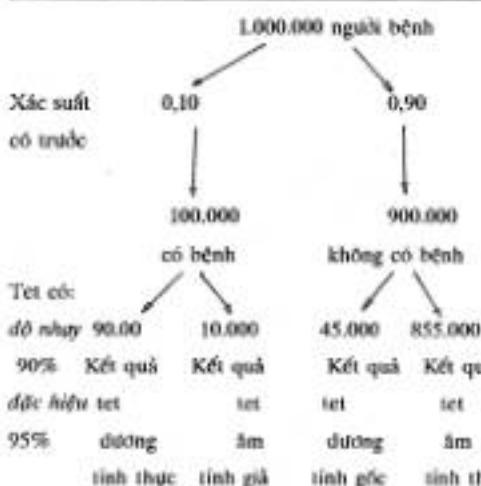
trong quần thể đang được nghiên cứu (Bảng 2-3).

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

Ví dụ, ở một người thanh niên đã được biết bị bệnh u lympho thì mức độ photphataza bài thường một chút dù gợi ý rằng gan bị khối u gây ảnh hưởng.

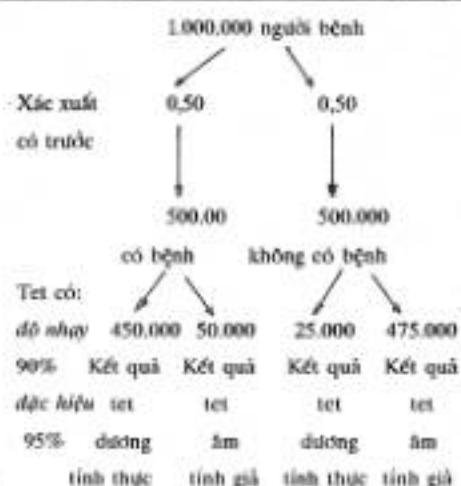
**Bảng 2-3. Giá trị dự đoán trước dương tính và âm tính của cùng một tet thay đổi như thế nào khi phụ thuộc vào xác suất bệnh có trước**

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



nghĩa là, đó chắc là một dương tính thực, trong khi cùng mức độ photphataza kiềm như thế - là một phần trong các tet thử nghiệm máu sàng lọc thường gặp ở một người cùng lứa tuổi, nhưng không có triệu chứng bệnh thì không chắc là do u, nghĩa là trong loạt thử nghiệm này mức độ đó có phần chắc hơn là *một dương tính giả*.

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



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

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

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

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

Mặc dù độ nhạy và tính đặc hiệu của một tet không phụ thuộc vào tần số (hoặc tỷ lệ phần trăm người bệnh được làm tet có bệnh) song lại phụ thuộc tinh chất những người bệnh được đánh giá bằng tet. Chẳng hạn, một kỹ thuật chụp nháy nhạy dùng technetium pyrophosphate để chẩn đoán nhồi máu cơ tim (chương 179) sẽ tỏ ra có một độ nhạy cảm và tính đặc hiệu gần như hoàn hảo nếu quần thể

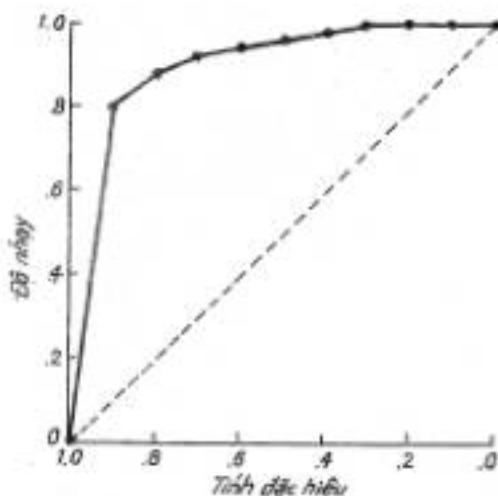
mắc bệnh có một bệnh sú diễn hình nhồi máu cơ tim, có những thay đổi diễn tâm đồ nhồi máu suyễn thành cơ tim và có nồng độ isoenzyme MB của enzym creatin kinase (CK) tăng rõ rệt và quần thể không mắc bệnh là những sinh viên y bình thường không mắc bệnh. Tuy vậy, nếu không có thay đổi tần số mắc bệnh trong quần thể được làm tet, thì tinh chất những người được làm tet có bệnh và không có bệnh

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

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

Vì không có một giá trị đặc nhất nào hoặc một điểm ngưỡng giới hạn nào của một xét có nhân khả dĩ được mong đợi có cả hai yếu tố độ nhạy hoàn hảo và tính đặc hiệu hoàn hảo, nên cần phải xác định xem giá trị nào hoặc điểm ngưỡng nào là thích hợp nhất để huống dẫn việc đưa ra quyết định. Biểu đồ (hình 2-1) của đường cong đặc thù của xét diễn tả điều khác biệt khó tránh giữa một bên là độ nhạy cao, chẳng hạn như một điện tâm đồ đặc trưng lúc luyện tập được xem là bất thường, nếu nó cho thấy đoạn ST chênh xuống  $\geq 0,5$  mm, mặt khác là tính đặc hiệu cao như xác định một điện tâm đồ lúc

luyện tập được xem là bất thường nếu đoạn ST chênh  $\geq 2,0$  mm thôi, có thể giúp các nhà lâm sàng hiểu được những hàm ý trong nhiều định nghĩa của kết quả xét "dương tính".



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

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

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

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

Để tối ưu hóa giá trị làm sàng của một tet chẩn đoán, ta nên dựa vào thực tế kinh nghiệm từng nói thường thì giá trị của nó thường khác với giá trị được nêu ra trong y văn. Các báo cáo về tình hiệu quả của một tet phải nhấn mạnh tính chính xác của nó, khi so sánh với một chuẩn độc lập, và tet phải được lượng giá trên một số mẫu bệnh nhân có đủ mức độ bệnh nặng nhẹ khác nhau và trên những bệnh nhân có các điều kiện được nêu nêu là một phần của cùng một chẩn đoán phân biệt. Ta phải biết đến tính lặp lại của tet, và "tắc giới hạn bình thường" cũng cần được xác định rõ ràng và thích hợp. Trong mỗi số trường hợp, tet hoặc thử thuật cho để xác định giá trị của một tet chẩn đoán tại có quá nhiều rủ ro, thành thê trong một công trình nghiên cứu chỉ gồm những bệnh nhân không điển hình, như trong phân tích tình hồn dụng của kỹ thuật chụp nhấp nháy CT bụng có xô lý đồng tiền toán trên những người bệnh nghỉ ngơi thư túy chẳng hạn. Nếu những người bệnh có kết quả chụp nhấp nháy "âm tĩnh" không bao giờ được tiến hành mà thành bụng thâm đồ hoặc được kiểm nghiệm từ thi, cả độ nhạy và tình đặc hiệu của kỹ thuật chụp nhấp nháy CT để chẩn đoán ung thư túy có thể đều không được đảm bảo. Trong các tình huống như vậy, giá

trị của một tet chẩn đoán có thể là không chính xác vì lý do nó đã không đánh giá được.

#### \* Chính hợp các dữ kiện làm sàng và kết quả các tet

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

Một xác suất trước khi làm tet có thể được biểu thị như những số lẻ (như trong cuộc đua ngựa chẳng hạn) và được nhân với tỷ số có lẻ đúng (là độ nhạy của tet chia cho 1 - độ đặc hiệu của tet) sẽ cho các số lẻ sau khi làm tet, những con số lại có thể chuyển thành một xác suất sau khi làm tet. Cách tiếp cận này có thể được sử dụng trung bất cứ tình huống nào, mà thay thuốc có thể dùng các dữ kiện làm sàng để lượng giá xác suất chẩn đoán của tet thử và chính hợp các xác suất này vào kết quả, cũng như độ nhạy và độ đặc hiệu của tet chẩn đoán. Nhiều tình huống làm sàng có thể phức tạp đến nỗi thực tế không thể lượng giá được xác suất có trước (prior probabilities) của tất cả mọi chẩn đoán chắc chắn hoặc không thể biết được về độ nhạy và độ đặc hiệu của mỗi iết kế đã được thực hiện riêng lẻ hoặc phối hợp với nhau. Tuy vậy, những nỗ lực theo chuẩn hướng này sẽ kích thích sự duy trì phản hồi học là những điều không chắc chắn, và làm phai sinh những ý niệm cũ làm kiểm cúc hiện tượng độc đáo hoặc một cuộc duyệt xét các kinh nghiệm đã qua để ứng dụng phương pháp phân tích kiểu Baye vào chính hợp các dữ kiện làm sàng với các tet (ph).

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

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

Ví dụ 1: Xác suất có trước của bệnh bằng 25% một test có độ nhạy (tỷ lệ dương tính thực) là 90% và một độ đặc hiệu 80%

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

*Dữ kiện lâm sàng*

Xác suất có trước 25%  $\longrightarrow$  số lẻ trước

$$\begin{array}{c} 1 : 3 \\ \swarrow \quad \searrow \\ 0.90 \quad \text{độ nhạy (*)} \quad \text{test dương} \\ \downarrow \quad \uparrow \\ 0.20 \quad (1 - \text{đặc hiệu})^{\dagger} \quad \text{tính} \end{array}$$

số lẻ sau khi làm test

$$\frac{0.90}{(1:3) \times \frac{0.20}{0.20}} = 45:3$$

Xác suất sau khi làm test

$$\frac{4.5}{7.5} = 60\%$$

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

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

Ví dụ 2: Cùng xác suất test thử và test, song bày giờ test cho một kết quả âm tính

Ở đây tỷ lệ âm tính thực là 80% và

âm tính giả (1 - độ nhạy) sẽ là 10%

*Dữ kiện lâm sàng*

Xác suất có trước 25%  $\longrightarrow$  số lẻ trước

$$\begin{array}{c} 1 : 3 \\ \swarrow \quad \searrow \\ 0.10 \quad (1 - \text{độ nhạy}) \quad \text{test} \\ \downarrow \quad \uparrow \\ 0.80 \quad \text{đặc hiệu } \ddagger \quad \text{âm tính} \end{array}$$

số lẻ sau khi làm test

$$\frac{0.10}{(1:3) \times \frac{0.80}{0.80}} = 0.125:3 = 1:24$$

Xác suất sau khi làm test

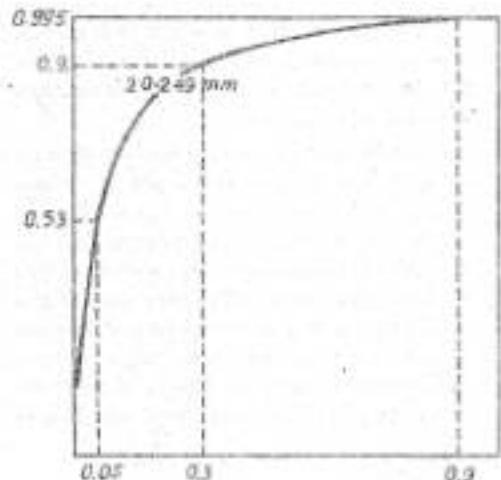
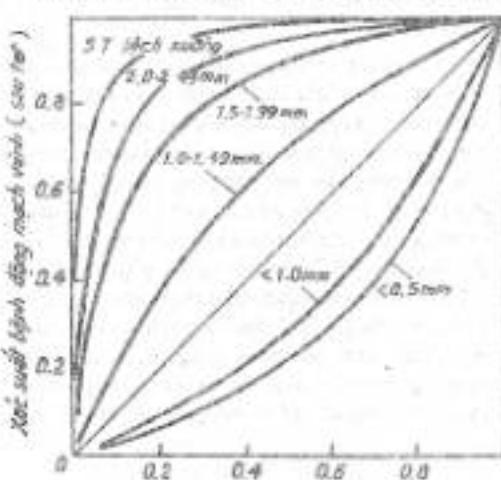
$$\frac{1}{25} = 4\%$$

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

† Đặc hiệu = Xác suất một kết quả test âm tính ở một người không có bệnh

Hình 2-2. Test nghiệm pháp định thường như thế nào đến xác suất của bệnh động mạch vành (BMV). Xác suất BMV trước khi làm test sẽ thay đổi do kết quả đánh giá lâm sàng. Khi đánh giá lâm sàng < 1 mm sẽ làm giảm xác suất BMV, còn ST lách nồng > 1 mm sẽ làm tăng xác suất. Ví dụ, nếu một người có

một xác suất BMV trước khi làm test là 90 phần trăm, tức là giống xác suất ở một người trong niên có các triệu chứng đau ngực rất điển hình, thì đoạn ST lách nồng trên điện tâm đồ khi tập luyện là từ 2 đến 2,49 mm, xác suất BMV sau test sẽ là 99,5 phần trăm.



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

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

Một set chẩn đoán chỉ đạt được mục tiêu đánh giá một người bệnh đặc hiệu nào đó nếu nó làm thay đổi xác suất chẩn đoán tới mức đưa ra được một xác suất mới, khả dĩ chỉ ra được một thay đổi trong chiến lược chẩn đoán, hoặc trong các kế hoạch điều trị, hoặc nếu set đó là một bộ phận trong cả loạt set dùng để đưa xác suất vượt qua một ngưỡng như vậy. Một ví dụ: một người bệnh nghi bị tắc mạch phổi với một xác suất chẩn đoán là 50 phần trăm chỉ dựa vào dữ kiện lâm sàng không thời. Dùng kỹ

thuật nhập nhảy đánh giá tình trạng khí - tuổi mava phổi có "xác suất thấp" có thể sẽ làm giảm xác suất chẩn đoán tắc mạch phổi, song nếu mục tiêu là nhằm loại trừ tắc mạch phổi với mức độ chắc chắn nhất có thể thì nên tiến hành kỹ thuật chụp động mạch phổi (chương 211).

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

#### • Cần nhắc lại hai: phép phân tích quyết định

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

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

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

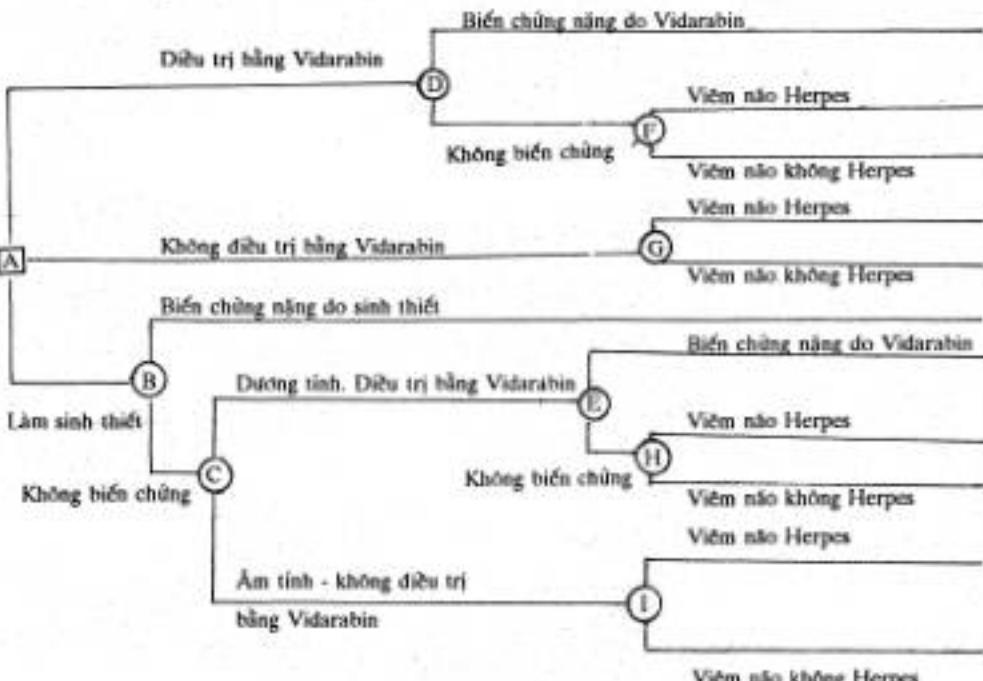
Phép phân tích quyết định sẽ mô tả bằng biểu đồ hai loại kết quả trong quá trình đưa ra quyết định: thứ nhất, các quyết định (hoặc lựa chọn) có giá trị đối với thầy thuốc; và thứ hai, các xác suất của hết thảy mọi tình huống có thể xuất phát từ mỗi quyết định. Để minh họa xem quá trình này diễn biến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

Ở vuông hoặc "nút" đánh dấu A chỉ một quyết định mà người thầy thuốc phải đưa ra. Các ô tròn đánh dấu từ B đến I chỉ ra chỗ nào có kết quả khác nhau,

**Hình 2-3.** Hệ cây quyết định để chẩn đoán về điều trị viêm não nghi do herpes.

Ở vuông tiêu biểu cho điểm quyết định và các ô tròn biểu thị các diễn biến ngẫu nhiên.

Chi tiết xem trong bài. (Theo M. Barza, SG Pauker 1980)



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

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

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

Phép phân tích quyết định đòi hỏi chứng minh một ưu điểm rõ ràng và to lớn cùng với sự lựa chọn đặc

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

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

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

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

#### • Các vấn đề đạo lý và việc điều trị người bệnh

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

tiếp cận phân tích quyết định.

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

## PHẦN MỘT

## CÁC BIỂU HIỆN CHỦ YẾU CỦA BỆNH

### Mục 1. Đau

#### 3. ĐAU: SINH LÝ BỆNH HỌC VÀ XỬ LÝ

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

Việc đánh giá của người bệnh bị đau thường là một vấn đề phức tạp, một phần vì đau là một nhận thức hơn là một cảm giác. Tình trạng thể chất, kinh

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

##### CẤU TRÚC CÁC DƯỜNG DẪN CẢM NHẬN ĐAU

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

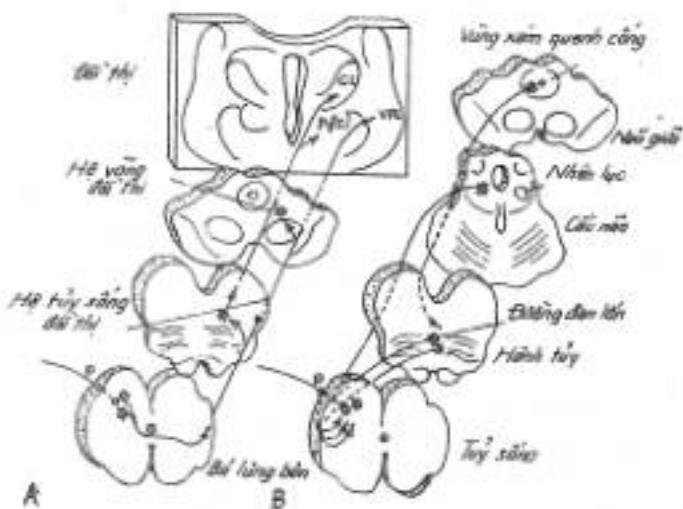
ngay cả những trực thăng kinh doanh cũng có thể truyền hoạt tính được nêu nhận định là đúng.

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

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

which do

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



Mank J.-J.

A. Các đường cản giác đau đi lên. Đường này sống-đồi thị thẳng tắp cũng trong nhân bụng sau trên (VPL). Đường này sống-huyết-đồi thị giàn tiếp đi qua cầu tạo lưới thần não và săn cứng tại nhân giữa đồi thị (PPC) và nhân giữa bên (Cl.).

B. Các đường mòn cảm giác đau di xuống. Các nơron xâm quanh cống chiếu tới nhân đường dây lớn. Một chiếu di xuống từ đường dây lớn ức chế các đáp ứng cảm giác đau của các nơron sưng lung. Một con đường ức chế riêng rẽ từ nhân lục cũng sản sinh thẳng tai sưng lung.

hướng tâm cõi nhô. Các trục của những nơron súng hưng này hình thành một đường thần kinh chéo nhau đi lên tới cung phần tư bên hông của súng tủy sống, gọi là đường tủy sống-dồi thị.

**Hệ tủy sống-dồi thị** Các trục của nơron cảm nhận đau ở súng tủy sống lưng hình thành các con đường tủy sống-dồi thị kết thúc tại nhiều nhân ở thân não và dồi thị. Đường tủy sống dồi thị có thể chia thành hai hệ cản cứ vào các nối kết này: một hệ tủy sống-dồi thị trực tiếp mang thông tin phân biệt cảm giác đau tối làm dồi thị và một hệ tủy sống-lưỡi-dồi thị già hơn về mặt phát sinh chúng kết thúc rải rác hơn trong nhân hông thân não.

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

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

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

Trong các điều kiện bình thường, ở đây xuất hiện

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

**Các đường mất cảm giác đau đi xuống** Ngoài các đường cảm giác đau chính di lên như đã phân họ ở trên, não còn có các mạch thần kinh di xuống để khả năng chặn các đau vào cảm giác đau (hình 3-1B). Ở động vật, kích thước diện vùng xám quanh cổng Sylvius thuộc não giữa có thể làm mất cảm giác đau toàn thân mà không mất các đáp ứng cảm giác hoặc vận động rõ rệt khác. Một hệ tương tự có thể tồn tại ở người như nền trong báo cáo về sự kích thích chất xám gần vùng quanh pô thất đã làm mất cảm giác đau trên làm sàng.

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

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

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

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

#### DÁNH GIÁ NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU

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

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

tới khía bì tương ứng.

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

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

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

#### DAU THỰC THỂ

- 1- Kích thích gây cảm giác đau thường là rõ ràng
- 2- Đau thường khu trú rõ, có thể qui chiếu được đau nội tạng
- 3- Đau tương tự các chứng đau thực thể khác theo kinh nghiệm của người bệnh
- 4- Cơn đau giảm nếu dùng thuốc chống viêm hoặc thuốc giảm đau gây ngủ

#### DAU DO BỆNH THẦN KINH

- 1- Không có một kích thích rõ ràng nào gây đau cả
- 2- Đau thường không khu trú rõ rệt

- 3- Dau thất thường, không giống đau thực thể.
- 4- Dùng thuốc giảm đau gầy ngủ chỉ giảm đau một phần.

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

Trong một vài hình thái đau dây thần kinh (như đau dây thần kinh tam thoả chảng han), đau kịch phát, đau như xe chiếm ưu thế mà không có các dấu hiệu khác của loạn chức năng dây thần kinh. Ngược lại, nét đặc trưng của *đau hóa thống* kéo theo sau thường tồn dây thần kinh là loại đau rất như bóng, liên tục, đổi cảm đau và loạn chức năng giao cảm rõ rệt. Đau còn có thể là một nét đặc trưng của các chủng đau dây thần kinh lan tỏa hơn có kèm theo sự thoái hóa các trục thần kinh cỏ nhỏ. Trong các trường hợp này, có thể có nhiều vị trí đau cũng như có đủ các dạng đau.

Trong các chủng đau dây thần kinh cảm giác hoặc cảm giác vận động lan tỏa đau thường đổi sang và ở các ngón chi ảnh hưởng tối bàn chân, trường hợp tiến triển tối cả bàn tay.

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

Đau còn có thể là một triệu chứng khiến người bệnh trả nên yếu ớt sau thương tổn các đường cảm giác thực thể trung ương. Các thương tổn đường cảm giác thực thể đi lên ở tủy sống, thần kinh đĩa thị hoặc vỏ não có thể dẫn tới một hội chứng đau tự phát liên tục được qui chiếu ra ngoài vì huy kém theo những dì thường cảm giác chồng chéo nhau như đã bàn ở trên.

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

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

**TRẦM CẨM:** Các triệu chứng trầm cảm thường thấy ở người bệnh đau mạn tính và bệnh trầm cảm gấp ở khoảng 30 phần trăm. Nhiều người bệnh đau phủ nhận trầm cảm và không bộc lộ chứng trầm cảm. Ở những người bệnh như vậy, có thể có các dấu hiệu mất ngủ, linhẠt tinh dục và thiếu năng nổ. Mối liên quan giữa đau và trầm cảm là phức tạp. Nguồn đau bị hạ thấp ở những người bệnh có biểu hiện trầm cảm về mặt lâm sàng, và đau là điều than phiền phổ biến ở những người bệnh có chứng trầm cảm số phát. Ở những người có triệu chứng đau đi kèm với bệnh thực thể mạn tính cũng thường xuất hiện các triệu chứng trầm cảm. Tuy vậy, lần số trầm cảm được xác định dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng chặt chẽ ở những người bệnh đau mạn tính không khác nhau rõ rệt nếu so với những người mắc bệnh mạn tính mà không có triệu chứng đau.

Trong một nghiên cứu cố gắng làm rõ hơn mối liên

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

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

#### CÁC RỐI LOẠN MẠNG SẮC THÁI THÂN THỂ

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

thuốc ngoại khoa cũng thường được tiến hành nhằm làm giảm đau nhưng vô hiệu.

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

#### XỬ TRÍ NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU

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

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

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

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

Bảng 3-2. Các thuốc giảm đau

THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG GÂY NGỦ: LIỀU LƯỢNG VÀ KHOẢNG CÁCH		
Tên chung	Liều mg	Khoảng cách (giờ)
Aspirin	750-1250	3
Phenacetin	750-1000	3
Acetaminophen	600-800	3
Phenylbutazon	200-400	4
Idomethacin	50-75	4
Ibuprofen	200-400	4
Naproxen	250-500	4
Nefopam	6-120	4

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

Tên chung	Liều tiêm bắp mg	Liều uống mg	Khác biệt so với MS
Oxymorphone	1	6	Không

Hydromorphone	1.5	7.5	Tác dụng ngắn hơn
Levocphanol	2	4	Tác dụng tốt khi uống và tiêm bắp
Heroin	4		Tác dụng ngắn
Methadon	10	20	Tác dụng tốt khi uống và tiêm bắp
Morphin	10	60	
Oxycodone	15	30	Tác dụng ngắn
Meperidin	75	300	Không
Pentazocin	60	180	Chủ vận-đối kháng
Codein	130	200	Độc hơn

### THUỐC CHỐNG CO GIẶT

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

### THUỐC CHỐNG TRẦM CẨM

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

Các bệnh mạn tính thường gây ra những đợt đau cấp diễn hồi qui thay vì cảm giác khó chịu liên tục. Phải xử lý các đợt vướng phát đau cấp diễn như đối với bất cứ cơn đau cấp diễn nào mới xảy ra. Phải có sẵn các thuốc giảm đau cho người bệnh khi xảy ra cơn đau và cả người bệnh và thày thuốc cần phải hiểu rằng cần ngừng thuốc nếu đợt cấp diễn đã qua. Những người bệnh ở giai đoạn cuối như ung thư di căn chẳng hạn thường có những cơn đau liên tục hoặc hồi qui. Ở những người bệnh này, việc dung nạp thuốc trở nên một yếu tố quan trọng. Việc tăng

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

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

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

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

Các thuốc chống giao cảm. Ở một số người bệnh, đau dây thần kinh do chấn thương có thể biểu hiện bằng đau rất nhức như bong tự nhiên và có bằng chứng

rối loạn chức năng giao cảm nơi chi bị tổn thương. Chứng đau này gọi là *hóa thống* và có thể là một hình thái nổi bật của loạn dây thần giao cảm. Đi kèm với những thay đổi cảm giác trong hóa thống là những xáo trộn trong phân bố thần kinh nơi chi bị tổn thương. Cắt bỏ dây thần kinh giao cảm bằng giải phẫu hoặc bằng phương pháp gây tê cục bộ thường làm dịu hóa thống và theo ý kiến của một số tác giả thì giảm đau bằng phong bế giao cảm là một bộ phận mấu chốt của chẩn đoán.

Nếu đau dữ dội sau khi phong bế giao cảm, thi việc kiểm tra mạch tại chỗ hay toàn thân các thuốc chống giao cảm như guanethidin chẳng hạn có thể làm giảm đau lâu dài trong một số trường hợp.

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

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

dau thêm.

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

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

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

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

Mục tiêu thứ hai của trị liệu là giúp người bệnh hiểu rõ hơn triệu chứng đau cũng những yếu tố làm

dau vướng phát. Ý nghĩa về mặt tâm lý của đau và mối quan hệ giữa đau với các yếu tố phát triển và yếu tố quan hệ giữa người với người có thể đáng được khai thác đối với từng bệnh nhân. Các thuốc chống trầm cảm cũng có một vai trò trong việc điều trị các triệu chứng xúc cảm ở một số người bệnh đau mạn tính.

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

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

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

## 4. ĐAU TỨC NGỤC VÀ ĐÁNH TRỐNG NGỤC

### ĐAU NGỤC

Dau ngực là một trong những điều tham phiền thường

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

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

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

Không thể đánh giá rằng sự hiện diện một bất thường khách quan, như một thoát vị hoành qua khe thực quản hoặc một kết quả điện tâm đồ bất thường, nhất thiết phải có nghĩa là một chứng đau ngực không điển hình xuất phát từ trong dạ dày hay tim.

Danh giá đó được khẳng định nếu thăm khám làm sáng kỹ lưỡng và kết quả xét nghiệm labo thích hợp hỗ trợ cần thiết chỉ rõ rằng diễn biến cơn đau ngực phù hợp với vị trí nguồn gốc do các triệu chứng khách quan chỉ ra.

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

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

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

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

### TÙC NGỰC DO THIẾU MÁU CỤC BỘ CƠ TIM

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

Lưu lượng máu chảy qua các động mạch vành tỷ lệ thuận với mức chênh áp lực giữa động mạch chủ với cơ tim thắt trong thời điểm thu và khoang tim thắt trong thời điểm trương, song nó còn tỷ lệ theo quy luật bậc bốn với bán kính các động mạch vành.

Do vậy, một thay đổi tương đối nhỏ đường kính động mạch vành dưới ngưỡng nguy hiểm của khẩu kính mạch vành cũng có thể tạo ra một đổi thay to lớn lưu lượng mạch vành, nếu các yếu tố khác vẫn là hàng định. Mùa trong động mạch vành lưu chuyển trước hết trong kỳ tâm thu nếu nó không bị súc ép cơ tim kỳ tâm thu của các động mạch vành chống lại. Lưu lượng máu trong động mạch vành được điều hòa trước hết do các nhu cầu oxy của cơ tim, có lẽ thông qua sự phóng thích các chất chuyển hóa gây giãn mạch, như adenosin chẳng hạn và thông qua những biến thiên trong  $P_{O_2}$  cơ tim. Sự kiểm soát khẩu kính giường động mạch vành thông qua các dây thần kinh tự chủ và nhờ các yếu tố thùy tinh tạo ra các cơ chế bổ sung quan trọng của sự điều hòa lực lượng máu trong động mạch vành.

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

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

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

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

Tần số tim già tăng đặc biệt có hại cho các bệnh nhân vừa có động mạch vành và làm hẹp động mạch chủ là vì, một mặt nó làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim, mặt khác nó rút ngắn thời gian trung gian là tim thư và do vậy làm giảm thời gian tuỷ máu toàn phần trong một phút.

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

#### Những hậu quả của thiếu máu cục bộ cơ tim

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

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

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

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

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

#### **ĐAU DO KÍCH THÍCH THANH MẠC HOẶC KHỐP**

**Viêm màng ngoài tim** Bề mặt lá tang của màng ngoài tim thông thường nhạy cảm với đau, bề mặt lá thành cũng vậy, ngoại trừ phần dưới có một số tượng đối ít soi thần kinh đau do các dây thần kinh hoành phân bố. Người ta cho rằng đau trong viêm màng ngoài tim là do viêm lá thành của màng phổi kế đó. Những quan sát này cần nghĩa vì sao viêm màng ngoài tim không do nhiễm trùng (ngắn là viêm màng ngoài tim trong tiếng urê-máu và trong nhồi máu cơ tim) và hội chứng ép tim vốn chỉ viêm tượng đối nhẹ thì thường không có triệu chứng đau hoặc chỉ đau nhẹ, còn viêm màng ngoài tim nhiễm trùng, hầu như bao giờ cũng đau nhiều hơn và đau tới màng phổi gần đó, và thường đau giống như đau màng phổi, nghĩa là đau tăng lên khi thở, khi ho.

Vì phần trung tâm của cơ hoành tiếp nhận các cảm giác từ dây thần kinh hoành (xuất phát từ các đoạn tủy sống từ đốt sống cổ thứ ba tới thứ năm), nên đau bắt nguồn từ phần dưới là thành của màng ngoài tim và gần trung tâm của cơ hoành mang tính đặc thù là cảm thấy đau ở chót vai, nơi kè đường thang và cổ. Đau nghiêm trọng hơn về một bên mảng phổi cơ hoành, do các nhánh dây thần kinh liên sườn từ thứ sáu đến thứ chín phân bố thì cho cảm giác không những chỉ ở phần trước lồng ngực mà còn ở cả phần thương vị hoặc tương ứng với vùng lưng, đôi khi nguy trạng cơn đau do viêm tái mát hay viêm tuy cấp diễn.

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

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

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

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

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

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

Tắc mạch phổi rộng và các nguyên nhân khác gây tăng áp lực phổi cấp diễn có thể sinh ra cảm đau dữ dội, dai dẳng dưới mũi ức, đại đẻ là do cung động mạch phổi. Trong *khí thũng trung thất* (chương 214), đau có thể dữ dội, chói và lan từ vùng mũi ức tới các bả vai, thường có thể nghe rõ tiếng lao xao. Đau trong *trung thất và khói u trung thất* thường giống đau trong viêm màng phổi song đau nhiều nhất ở vùng mũi ức, và có kèm cảm giác co khít hoặc chèn ép khiến dễ làm vỡ nhồi máu cơ tim. Đau do *phẫu tích động mạch chủ* hoặc phình to động mạch chủ là hậu quả của sự kích thích lớp vỏ ngoài; đau thường cực kỳ dữ dội, khu trú ở trung tâm lồng ngực, kéo dài nhiều giờ, và cần dùng thuốc giảm đau mạnh mới giảm. Nó thường lan ra lồng và không thay đổi theo tư thế hay thở (chương 197). Các khớp sụn sườn và đầu ức là những vị trí thường bị nhức của cảm đau trước lồng ngực. Các dấu hiệu khách quan dưới dạng sưng (hội chứng Tietze); đỏ và nóng thì hiếm thấy, song người bệnh thi nhạy cảm đau khu trú một cách rõ rệt. Đau có thể mạnh như đâm xuyên chỉ trong vài giây hoặc đau âm ỉ nhiều giờ hoặc nhiều ngày. Thường người bệnh có cảm giác căng thẳng do co thắt cơ (xem phần dưới). Nếu chỉ khó chịu vài ngày thôi thì thường có thể là do chấn thương nhẹ hoặc do một gắng sức chưa quen nào đó. *Ánh vào các khớp sụn-sườn hay khớp sụn-ức là một động tác chủ chốt trong việc thăm khám mỗi khi người bệnh kêu đau ngực*, khi ăn sẽ làm đau tăng lên ở các mô đó. Phản ứng các người bệnh đau khớp sụn-sườn, nhất là khi có dấu hiệu

thay đổi sống T chút ít và vô hại trên diện tắm đồ thường bị qui làm là có bệnh động mạch vành, đôi khi đem lại những hậu quả cực kỳ có hại. Chứng đau mũi ức cũng có thể tạo ra bằng cách ăn vào mũi ức.

Đau do *viêm túi dưới mũi qua vì viêm khớp vai* hay *viêm gai đốt sống*, có thể bị thúc đẩy do luyện tập tại chỗ nhưng không phải do cố gắng toàn thân. Đau như vậy cũng có thể do một động tác thụ động định liệu đến vùng bị bệnh cũng như do họ già ra. Các hình thái đau ngực khác gồm "cơn đau bắt chặt vùng dưới tim" có thể đi kèm với tư thế xấu và chỉ kéo dài vài giây. Đau gần cơ của cơ ngực hoặc gần cơ nhị đầu có thể làm với cảm đau thắt ngực nhưng có thể tạo lại được bằng cách vận các cơ ngực hoặc đưa các cơ nhị đầu.

#### ĐAU DO VỎ MÔ

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

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

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

**Đau thành ngực hoặc chí trên** Cơn đau này có thể xuất hiện như là hậu quả của tình trạng căng cơ hoặc dày chằng trong lúc tập luyện quá sức và được cảm thấy như là đau tại các khớp sụn-sườn hoặc sụn-ức hoặc trong các cơ thành ngực. Các nguyên nhân khác là *viêm màng khớp* của gai sống lưng hoặc đốt sống ngực và *vết đĩa đệm cổ*. Đau ở

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

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

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

Việc có triệu chứng đau xương không hại làm giảm tính chất thực chất của bệnh sẽ gây nhầm lẫn và là nguyên nhân sai lầm phổ biến nhất cả về mặt tích cực lẫn tiêu cực, trong chẩn đoán cơn đau thất ngực. Có thể phải thăm dò trực tiếp xem luyện tập không thời hay hoặc gắng sức sau bữa ăn có khả năng gây

ra đau hay không. Có thể phải tiến hành tet nhiều lần, so sánh các tác dụng tương đối giữa thuốc an thần dùng trước với nitroglycerin đối với lượng gắng sức cần để gây đau. Nếu việc khai thác bệnh sử không đem lại kết quả, thì điện tâm đồ ghi trong lúc tập luyện, hoặc đối với những người bệnh mà kết quả tet mờ hồ hoặc không có giá trị chẩn đoán, tet stress tập luyện kết hợp chụp nháy chất phóng xạ thallium (chuông 179) có thể sẽ cung cấp thông tin hữu ích về sự tồn tại của thiếu máu cục bộ cơ tim. Trong một số ít trường hợp, có thể cần phải tiến hành chụp động mạch vành.

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

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

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

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

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

#### TIẾP CẬN VỚI NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU NGỰC

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

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

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

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

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

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

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

Với những người bệnh mà vẫn đề được đặt ra là

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

## DẤNH TRỐNG NGỰC

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

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

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

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

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

Nếu có cảm giác đánh trống ngực nặng nề và đều đặn thì thường do thể tích tổng máu tăng và phải đặt viên đè xem có luồng trào ngược dòng mạch chủ không hoặc có các loại các trạng thái tuần hoàn tăng động không (thiếu máu, đờ động-tĩnh mạch, nhiễm độc tuyến giáp và cái gọi là hội chứng tim

tăng động vô căn). Đánh trống ngực cũng có thể xuất hiện ngay sau khi khởi phát chậm nhịp tim như khi đột ngột xuất hiện bloc nhĩ-thất hoàn toàn hoặc xảy ra trong lúc chuyển từ rung nhĩ sang nhịp xoang. Những cùi động bất thường của tim bên trong lồng ngực cũng thường là cơ chế gây đánh trống ngực. Do vậy, cần đánh giá nhịp đập sai lạc và (hoặc) nghỉ hè, là vì cả hai biến cố này đều có thể kèm thay đổi hoạt động của tim.

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

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

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

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

Bảng 4-1 Các dấu hiệu cần khai thác khi hỏi bệnh về

Có phải đánh trống ngực xảy ra :	Nếu có nghỉ ngơi tối
• Như "buộc nhảy" đơn độc ?	• Ngoại cảm thư
• Trong các cơn, được biết là bắt đầu đột ngột, với tần số tim 120/phút hoặc hơn, nhịp đều hay không đều ?	• Hoạt động tim nhanh kịch phát
• Không phụ thuộc luyện tập hoặc hung phấn dù giải thích triệu chứng ?	• Rung nhĩ, cuồng động nhĩ, nhiễm độc tuyến giáp, thiếu máu trạng thái sốt, hạ đường huyết, trạng thái lo âu
• Trong cơn xuất hiện mao lỵ mặc dù không tuyệt đối đột ngột, không có liên quan đến tập luyện hoặc hung phấn ?	• Xuất huyết, hạ đường huyết, khối u tủy thương thận
• Có kết hợp với việc dùng thuốc không ?	• Thuốc lá, cà phê, rượu, epinephrin, ephedrin, aminophyllin, atropin, chiết xuất tuyến giáp các chất ức chế men monoamin oxidase
• Lúc dừng ?	• Hạ huyết áp tự thể đứng
• Ở phụ nữ trung niên, đồng thời có đỏ mặt và vã mồ hôi ?	• Hội chứng mãn kinh
• Nếu tần số được biết là bình thường và nhịp đều ?	• Trạng thái lo âu .

#### Danh trống ngực như một biểu hiện của trạng thái lo âu

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

Ở một số người, đánh trống ngực có thể là một trong những biểu hiện nổi bật của một đợt lo âu cấp diễn. Ở những người khác, đánh trống ngực, có

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

biện pháp hỗ trợ tâm lý với kế hoạch chu đáo nhất và các thuốc trấn an. Hình thái đánh trống ngực mạn tính này được biết dưới dù loại thuật ngữ như *hội chứng Da Costa*, *trái tim người lính*, *hội chứng gắng sức*, *tâm đột kích đích*, *suy nhược tim* kinh *mẩn hoài*, và *hỗn loạn tim mạch chức năng*.

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

**Điều trị** trạng thái lo âu có đánh trống ngực là một việc khó và tùy thuộc vào việc loại bỏ nguyên nhân. Trong nhiều trường hợp, chỉ cần khám tim một cách kỹ lưỡng và nhấn mạnh không có gì là bất thường cả là đủ. Việc đưa ra lời khuyên nên tập thể dục nhiều hơn sẽ tạo thuận lợi cho những điều nhấn mạnh đó. Nếu trạng thái lo âu là một biểu hiện của

một lo âu do loạn thần kinh chức năng mạn tính hoặc một rối loạn cảm xúc liên hệ thì các triệu chứng chắc sẽ tồn tại lâu hơn.

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

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

## 5. ĐAU BỤNG

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

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

**I. Đau phát sinh tại bụng**

A. Viêm phúc mạc thành:

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

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

B. Tắc cơ học các tạng rỗng:

1. Tắc ruột non hoặc ruột già.
2. Tắc đường mật.
3. Tắc niệu quản.

C. Rối loạn mạch máu:

1. Tắc mạch hoặc huyết khối.
2. Vô mạch máu.
3. Chèn ép hoặc nghẽn mạch do xoắn.
4. Bệnh thiếu máu hồng cầu liềm.

D. Thành bụng:

1. Xoắn hoặc co kéo mạc treo.
2. Chấn thương hoặc viêm cơ.

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

**II- Đau phát sinh từ ngoài lân đến bụng**

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

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

C. Bộ phận sinh dục như xoắn tinh hoàn.

**III- Các nguyên nhân chuyển hóa:**

A. Ngoại sinh:

1. Nhện đen cắn.
2. Nhiễm độc chì và các chất khác.

B. Nội sinh:

1. Tăng urê huyết.
2. Toan máu tăng thể xétôn trong dài tháo đường.
3. Rối loạn chuyển hóa porphyria.
4. Các yếu tố dị ứng (thiếu chất ức chế men C<sub>1</sub> esterase).

**IV- Các nguyên nhân thần kinh**

A. Thực tủy:

I. Bệnh Ta bet

2. Bệnh Zona

3. Chứng hóa thống và các chứng khác.

B. Cơ năng:

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

## MỘT SỐ CƠ CHẾ ĐAU PHÁT SINH TẠI Ổ BỤNG

**Vết mổ phúc mạc thành:**

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

Một nét đặc trưng khác của kích thích phúc mạc là

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

#### Tắc các tạng rỗng

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

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

**Dột ngọt** căng giãn đường mật ứ gây đau quặn thành cơn mà thường là đau liên tục nên thuật ngữ đau quẩn mật là không đúng. Căng giãn túi mật dờt ngọt thường gây đau vùng hạ sườn phải lan lên sau ngực phải hoặc dính vai phải còn căng giãn ống mật chủ gây đau vùng thượng vị lan ra phần trên thất lồng. Tuy vậy, các đặc điểm trên cũng rãnh thay đổi nên nhiều khi không thể phân biệt được các nguyên nhân gây đau. Thường không thấy thể di chuyển là đau lan lên xương bả hoặc lan xuống thất lồng. Giãn đường mật từ từ như trong ung thư đầu tuy không gây đau hoặc chỉ gây cảm giác đau nhẹ vùng thượng vị hay hạ sườn phải. Đau do căng giãn các ống tuy có đặc điểm giống như được mô tả trong giãn ống mật chủ nhưng đau tăng lên khi cùi xuống và giảm đi ở tư thế thẳng.

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

#### Cần rỗi loạn mạch máu

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

#### Thành bụng

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

### DAU BỤNG DO NGUYỄN NHÂN NGOÀI BỤNG

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

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

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

## CƠN ĐAU BỤNG DO RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Đau bụng do rối loạn chuyển hóa gần giống với bối rối loại đau nào phát sinh từ ổ bụng. Nhiều cơ chế cũng tham gia vào loại đau này. Nhiều khi bản thân bệnh chuyển hóa, như tăng lipit huyết chẳng hạn, có thể gây bệnh lý tại ổ bụng như viêm tụy, nếu không chẩn đoán được sẽ dẫn đến mở bụng người bệnh một cách không cần thiết. Phù thắn kinh mạch

máu trong chủng thiểu C<sub>1</sub>-esteraza cũng gây những cơn đau bụng dữ dội. Vì vậy, phải nghĩ tới nguyên nhân chuyển hóa trong bất kỳ trường hợp nào mà nguyên nhân đau bụng chưa tìm được. Đau bụng cũng là một biểu hiện chính của sỏi vùng Địa Trung Hải có tính chất giả định (chương 27).

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

## CÁC NGUYỄN NHÃN THẦN KINH

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

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

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

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

## TIẾP CẬN VỚI NGƯỜI BỆNH BỊ ĐAU BỤNG

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

Không gì có thể thay thế được việc khai thác bệnh sử chỉ tiết một cách cẩn thận và hệ thống. Việc này quan trọng hơn bắt cử một xét nghiệm hay chụp điện não, nhưng nó cũng gây vất vả, mất thời gian và thường không được làm đều đặn. Vậy mà trong đa số trường hợp, việc chẩn đoán chính xác lại chỉ nhờ vào bệnh sử đơn thuần. Việc tìm nguyên nhân đau bụng cấp tính không khó khăn lắm nhưng với đau

bụng mạn tính thì khó hơn nhiều. Vì hội chứng ruột kích thích là một trong những nguyên nhân đau bụng phổ biến nhất nên cần nghĩ đến nguyên nhân này khi chẩn đoán (xem chương 239).

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

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

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

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

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

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

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

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

sức thận trọng khi gạt bỏ một chỉ định phẫu thuật chỉ dựa vào nồng độ amylaza huyết thanh cao. Định lượng lipaza huyết thanh phần nào chính xác hơn amylaza.

Röntgen phúc mạc là một thủ thuật chẩn đoán an toàn và hiệu quả ở những người đau bụng cấp đặc biệt là ở những nạn nhân bị chấn thương ổ bụng do một vật是什么呢，在那些病人中，腹部疼痛的病人常常会感到恶心和呕吐。腹部疼痛的原因可能包括胃炎、胃溃疡、胆囊炎或胆石症等。因此，腹部疼痛的病人通常需要进行腹部X光检查以排除这些可能的疾病。

腹部X光检查可以帮助医生识别腹部是否有气体积聚、液体积聚或异常肿块等。然而，腹部X光检查并不能直接诊断出具体的病因，只能提供一些间接的线索。因此，腹部X光检查通常与其他临床检查（如血液检查、尿液检查等）结合使用，以便更准确地诊断病情。

腹部X光检查在急诊科中非常常见，尤其是在怀疑有腹部外伤或腹部急症的情况下。通过腹部X光片，医生可以快速评估腹部是否有骨折、内出血或其他严重损伤。然而，腹部X光检查也有其局限性，例如它无法检测到某些类型的损伤，如脾脏破裂或胰腺炎，这时可能需要进行超声波检查或CT扫描等进一步的影像学检查。

总的来说，腹部X光检查是一种重要的辅助诊断手段，但在诊断腹部疾病时应与其他检查方法结合使用，以提高诊断的准确性。

腹部X光检查在急诊科中的应用非常广泛，特别是在怀疑有腹部外伤或腹部急症的情况下。通过腹部X光片，医生可以快速评估腹部是否有骨折、内出血或其他严重损伤。然而，腹部X光检查也有其局限性，例如它无法检测到某些类型的损伤，如脾脏破裂或胰腺炎，这时可能需要进行超声波检查或CT扫描等进一步的影像学检查。

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

## 6. ĐAU ĐẦU

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

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

### DẠI CƯỜNG

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

Không mấy khi bệnh nhân có thể giúp ta mô tả rõ ràng tính chất đau đầu. Trong thực tế, việc gạn lọc về điều này làm bệnh nhân ngạc nhiên vì họ cho rằng bản thân từ đau đầu đã nói lên đầy đủ thông

tin về bản chất của sự khó chịu này. Do số đau đầu có thể là âm ỉ, ở trong sâu và đau chời. Một đời khi người bệnh có thể nói là đau nhói hay đau rát bỏng ngay trên mặt da. Cũng có bệnh nhân nói bỏng này là đau như thắt, như ép hoặc đau muôn vở tung dầu, là những từ chửng tó tinh trạng căng cơ hoặc căng thẳng tâm lý.

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

Các dữ liệu về vị trí đau thường có giá trị. Nếu đau xuất phát từ ngoài hộp sọ, là loại thường gặp, thì sự tương ứng với vùng đau thường khá chính xác. Viêm động mạch ngoài hộp sọ gây đau khu trú tại vùng có động mạch này. Tồn thương các xoang cảnh mũi, răng, mắt và các đốt sống cổ phía trên gây đau ở khu trú hơn nhưng vẫn lan theo vùng phân bố khá rõ. Các tồn thương trong so vùng hổ sau gây đau vùng gáy - chẩm cung hển. Các tồn thương vùng trên lầu tiếu não gây đau vùng thái dương - trán cung hển. Tuy vậy, khu trú cũng có thể rất ít có tác dụng chẩn đoán và có thể gây nhầm lẫn. Đau tai chẳng hạn, dù có thể là do bệnh trong tai nhưng thường là do đau mồ hôi khác như đau cổ lan đến hoặc đau mắt có thể lan tới tận chẩm hoặc cột sống cổ. Diễn biến và nhịp điệu thời gian cả trong và ngoài cơn đau có nhiều tác dụng nhất. Đau đầu do xuất huyết não hay viêm màng não thường xuất hiện thành từng cơn riêng lẻ trong khoảng vài ngày. Đau từng đợt ngắn riêng lẻ từ 1 đến 2 giờ trong hộp sọ (đau nhẹ búa bô) khá phổ biến nhưng khó đánh giá và ít khi do bệnh chính nặng gây nên. Đau nửa đầu cổ điển khởi phát vào buổi sáng hay ban ngày, đạt đỉnh điểm sau nửa giờ và kéo dài nhiều giờ đến

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

Đau đầu có liên hệ ít nhiều với những biến cố sinh học hay những thay đổi hoàn cảnh cụ thể thường sẽ cho những thông tin chi tiết. Đau đầu trước kỳ kinh da số giống đau do căng thẳng hay giống đau nửa đầu thể điển hình, là một phần của hội chứng tiền kinh và thường mất đi ngay ngày đầu thấy kinh. Đau đầu trong viêm các đốt sống cổ thường dữ dội nhất sau một giai đoạn không hoạt động nên những động tác đầu tiên sau khi ngủ dậy vừa khó, vừa đau. Đau đầu do tăng huyết áp cũng giống trong u não, thường xuất hiện lúc sáng dậy nhưng cũng như do bệnh các mạch máu khác, khi hưng phấn hoặc căng thẳng nó làm đau đầu tăng lên. Đau đầu do nhiễm trùng các xoang mũi xuất hiện đều đặn lúc sáng dậy và giữa buổi sáng, tăng lên khi cãi hay激烈的. Đau đầu do căng thẳng xuất hiện tự nhiên khi nhìn thư như đọc sách, nhìn vào đèn pha khi lái xe hay xem truyền hình tivi. Không khí lạnh có thể gây đau trong cái gọi là đau đầu do xô hối hay đau đầu có nốt hoặc khi đã có sẵn bệnh khớp, bệnh đau thần kinh. Giữa dù, bức minh hoặc quá kích gây khởi phát chứng đau nửa đầu thông thường ở một số người đã sẵn mắc bệnh. Thường những người này hay bị đau nửa đầu thể thông thường hơn là thể cổ điển. Thay đổi tư thế, cãi, gắng sức, ho và giao hợp gây ra một thể đau đầu đặc biệt, sẽ được mô tả sau. Đau đầu do gắng sức, một kiểu đau đã biết rõ khác, đau thường là nhẹ (chỉ một phần mũi trường hợp có tổn thương nội soi) và sẽ bắt đầu sau vài tuần hoặc

vài tháng.

#### CÁC CẤU TRÚC NHẬY CẢM ĐAU Ở ĐẦU

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

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

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

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

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

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

tương đối trong tạng bị tắc giảm xuống.

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

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

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

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

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

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

#### CÁC THỂ LÂM SÀNG CHỦ YẾU CỦA ĐAU ĐẦU

Đau đầu do thiên đầu thống (glaucoma), viêm xoang, viêm màng não mủ, u não thường không khó chẩn

đoán và sẽ được lý giải đây dù hơn khi mô tả các bệnh đó trong các chương khác. Chính các thể đau đầu mạn tính, tái phát và không có các triệu chứng quan trọng của bệnh nào đó kèm theo mới khiến thầy thuốc phải đương đầu với một trong những vấn đề khó khăn nhất trong y học. Những bác sĩ cần xem xét những kiểu đau đầu sẽ được mô tả sau đây:

#### Đau nửa đầu

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

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

**Đau nửa đầu cổ điển** Tiền triệu là những triệu chứng thần kinh nổi bật như doanm đóm mắt, những đường dịch đặc kín mắt những phổi nhăn trường tăng cường, sợ ánh sáng, các điểm mù lan rộng hoặc chóng mặt và ù tai. Cơn đau nửa đầu cổ điển có thể biết trước được hàng giờ nhờ các triệu chứng báo trước, thông thường nhất là cảm giác phản chấn, hoạt động quá mức, khát nước, thèm đồ ngọt hoặc ngủ gà ngủ gật. Nhiều khi lại thể hiện bằng những rối loạn tâm lý như trí trẻ, cảm giác sợ điều không may đang đến, chán nản, nhưng nhiều khi cũng có thể không hề có triệu chứng gì báo trước. Rối loạn thị giác mờ đầu can, tiếp đến là bản mạnh cung bên, đôi khi cả hai bên và thậm chí có thể mù hoàn toàn.

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

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

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

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

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

*Dau đầu tăng đợt*, còn được gọi là đau đầu ban đêm kịch phát, đau thần kinh dạng đau nửa đầu, đau đầu do histamin hay hội chứng Horton, ở nam giới hay gấp hơn 4 lần so với nữ giới, có đặc điểm

là đau một bên hổ mắt liên tục, thường xảy 2-3 giờ sau khi ngủ. Đau có xu hướng xảy ra trong giai đoạn ngủ vận động mắt nhash. Đau dữ dội và liên tục (không nhức nhối), chảy nước mắt, tắc mũi, rót chảy nước mũi, đôi khi co đồng tử, sụp mí, đỏ và phù má. Tất cả các biểu hiện trên kéo dài 1-2 giờ. Bệnh thường xuất hiện về đêm khoảng vài tuần đến vài tháng sau đợt biến đổi hoàn toàn hàng năm (ví vậy có tên *sóng đợt*). Đau mắt đỏ cũng nhánh chóng như khi nó xuất hiện. Các đợt đau lại có thể tái phát sau hàng năm, nhất là khi có các sang chấn, căng thẳng kéo dài, khí quái súc và khi có những xáo trộn tinh cảm. Các cơn đau đều thành đợt, một khi kéo dài 2-3 tuần thì có thể tái phát nhiều lần trong đời. Thường thì trong mỗi đợt, đau ở cùng một bên hổ mắt. Rượu, nitroglycerin hay các thức ăn có tyramin đôi khi làm xuất hiện cơn đau. Hồi hộp, bệnh có thể xảy ra ban ngày, không thành từng đợt mà liên miên hàng năm. Bệnh cảnh này đặc thù đến mức sự có mặt của nó có tính chất quyết định chẩn đoán, dù là với một số thầy thuốc chán quen với bệnh này có thể nghĩ nhầm là phình động mạch cảnh, u mạch máu, u não hay viêm xoang.

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

#### CƠ CHẾ VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

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

Bảng 8-1. Các kiểu đau đầu thường gặp.

Kiểu đau	Vị trí đau	Tuổi và giới tính	Đặc điểm làm sảng	Cách đau trong ngày	Thay đổi trong đợt	Các yếu tố gây khởi phát	Các đặc điểm kèm theo	Điều trị
Dau nua đầu thông thường	Thái dương-trán một bên hoặc hai bên	Trẻ em, người khoa trẻ, trung niên, cả hai giới, nữ nhiều hơn nam	Dau nhức nhối muộn hán trong và (hoặc) âm l. Nặng hơn ở một bên milt hoặc tai, nón hoặc buôn nón, dần thành lan tia	Khi thắc dây hay muộn hán trong đều hàng tuần nặng hơn ở một đến hàng tháng có xu hướng milt di ô giảm đau. Nhịp chém nỗi trung niên hoặc khi mang thai	Không cách không đều hàng tuần đến hàng tháng có xu hướng milt di ô giảm đau. Nhịp chém nỗi. Án đỡ đau	Nón trong một số trường hợp	Nón trong một số trường hợp	Chế phẩm cùa gà hủ milt khói phát. Phenergen khuynh pain Inderal và Bellergal. Dụ phòng bằng methysergic
Dau nua đầu cổ điện	Nhu trên	Nhu trên	Nhu trên, thường có tiền triệu thi giác	Nhu trên	Nhu trên	Nhu trên	Mù và ánh nhấp nhầy. Tê bị milt bèm. Rối loạn iki nỗi. Chóng milt. Lú lán	Nhu trên
Dau đầu đứng dậy,	Hỗn mang. Thái đường mót đau đầu do ben	Nam vị thành niên hay người lớn (80-90%)	Dau dữ dội - không nhức nhối	Thường về đêm 1-2 giờ hoặc sau khi ngủ. Ít khi hơn ngày	Về ban đêm trong nhiều tuần, tháng (thanh đợt). Tối phát: nhiều năm sau	Xang huyết milt	Chảy nước mũi.. Xang huyết milt	Chế phẩm cùa gà hủ di ngô. Dụ phòng bằng amitriptylin và carbonat lithi

**Hình 8-1. Các kiểu đau đầu thường gặp. (nếu p theo)**

Dau đầu do căng thẳng	Lan rộng	Tê em, vi thính. Èp (không niêm, ngực lấm nhứt), thất. Dau cả hai giới	Liên tục, cường độ biến đổi, hàng tahn đến hàng thẳng	Một hoặc nhiều đợt, hàng tháng id hang năm	Một nhức. Chóng mắt, họng kinh nhất agu	Trầm cảm, sảng suy. Lo lắng, anh agu	Các thuốc trấn an và chống trầm cảm
Kích thích màng não (viêm màng não, xâm huyết não màng nhện)	Lan rộng	Mỏi hùn tuổi. Cả hai giới	Dù本事, đau trong sâu, liên tuc, đau đến nhieu vùng có huyet doai mang nhen)	Kéo dài nhiều ngày đến 1 tuần hoặc hơn	Một đợt đơn độc	Không	Có cứng khi gấp trán. Có dấu hiệu Kernig và Brudzinski
U não	Xem mục này	Mỏi tuỷ, cả hai giới	Cường độ thay đổi. Lam thíc bệnh nhân.	Kéo dài hàng phút đến hàng giờ. Mức độ mang đến Đau liên tục	Một lần trong đời người. Hàng tuần hàng tháng	Không. Đôi khi tự thé	Phú gai thị Nôn Tĩnh thần chậm chạp
Viêm động mạch thai dương	Mỏi hàn thái dương hoặc châm	Trên 50 tuổi cả hai giới	Dau rát dai đắng. Dau chói	Liên tục hoặc ngắt quãng	Dau đồng tử nhiều tuần đến một vài tháng	Dau đầu nhuy cảm. Dau các động mạch	Mù sũng lúc hoặc thường xuyên. Đầu co do thấp. Sốc

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

Những quan sát thấy rằng serserpin, một chất gây khởi động sự giải phóng serotonin gây đau nửa đầu ở một số người bệnh và các thuốc kháng serotonin như methylsergide có tác dụng nhất định trong điều trị cung họng thuần thâm luân điểm về vai trò serotonin. Tuy vậy thật khó hiểu tại sao serotonin, một chất ít có tác dụng trực tiếp lên sự co mạch khi thay đổi nồng độ trong lòng mạch lại có thể gây ra những biến đổi trong chứng đau nửa đầu. Lance coi có chế sinh đau nửa đầu có liên quan đến những thay đổi các chất trung gian dẫn truyền thần kinh loại chuỗi peptit hay amin có hoạt tính sinh học trong hệ thần kinh trung ương kết hợp hoặc đi đôi với các phản ứng giải phóng tiểu cầu. Nhiều nghiên cứu gần đây tập trung vào các chất trung gian dẫn truyền thần kinh được tìm thấy trong các sợi thần kinh phân bố tại các mạch máu não. Moskowitz phát hiện thấy các mạch máu não có phân bố các sợi thần kinh chứa chất P, một peptit có vai trò

quan trọng trong dẫn truyền cảm giác đau (xem chương 3) và cũng có thể có khả năng gây các phản ứng ở mô cục bộ giống viêm. Những peptit thần kinh khác tìm được trong mạch máu não và đã được biết là có ảnh hưởng đến trương lực thành mạch gồm: peptit ruột hoạt tính, neurotensin và chuỗi peptit có hoạt tính thần kinh Y (neuropeptid Y). Vẫn còn bàn cãi không ngừng về các yếu tố phát động cơn đau nửa đầu. Các yếu tố do ăn uống có vẻ quan trọng đối với một số bệnh nhân. Momen và cộng sự nhận thấy có hiện tượng dị ứng với sữa và các sản phẩm từ lúa mì ở những người bị đau nửa đầu nặng khó chịu. Nhiều người bệnh biết tránh rượu (nhất là rượu vang đỏ), sôcôla, cà phê, trà hoặc những thứ khác có các thành phần với hoạt tính được học cao. Chưa biết cơ chế gây bệnh của các chất này ra sao. Một số người bệnh cho là tiếp xúc với ánh nắng, sự gắng sức hay căng thẳng và uống các thuốc tránh thai cũng làm tăng tần số và mức độ nặng của các cơn đau nửa đầu.

#### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

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

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

Đau nửa đầu có liệt thì giác khứu ngũ iới phình

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

#### **Đau đầu do căng thẳng**

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

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

Có lẽ căn nguyên của đau loại này không phải do cơ vi nghiên cứu điện cơ đồ không thấy thay đổi gì ở các cơ cổ, cơ trán. Một khác, 50% số người bệnh thấy đau đầu xuất hiện sau khi uống amylnitrit là một chất gây giãn mạch làm người ta nghĩ rằng mạch máu có góp phần gây đau. Histamin cũng có thể

gây đau đầu ở những người bệnh này. Kinh nghiệm cũng cho thấy đau đầu do căng thẳng và đau nửa đầu có thể đồng thời tồn tại trên cùng một bệnh nhân nên khi điều trị cần phải chữa cả hai bệnh. Khi nghiên cứu về tâm lý của nhóm người bị đau đầu do căng thẳng người ta thấy những triệu chứng khá nổi bật như ám ảnh, lo âu và dễ dàng khi có bệnh tật. Kudrow ghi nhận rằng 60% số bệnh nhân đau đầu do căng thẳng của ông có biểu hiện suy nhược thần kinh.

#### **Đau đầu do u mạch và phình mạch**

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

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

#### **Đau đầu do chấn thương**

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

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

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

#### Dau đầu trong u não

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

#### Dau đầu liên quan đến các bệnh nội khoa

Những thầy thuốc có kinh nghiệm đều biết rằng trong nhiều bệnh, đau đầu là triệu chứng chủ yếu như trong số do mồi nguyên nhân, tiếp xúc với cacbon monooxy (CO), bệnh phổi mạn tính có tăng thân khí (thường gây đau đầu về đêm), suy tuyến giáp, hội chứng Cushing, cắt thuốc corticoid, tiếp xúc với nitrit hay chế phẩm cặn gà kéo dài, đôi khi cả trong bệnh Addison, u thượng thận tăng tiết aldosterone, dùng thuốc tránh thai, tăng huyết áp cấp tính do khối u tế bào da crôm và thiếu máu cấp

tình huyết sắc tố thấp dưới 10g. Tăng huyết áp bản thân nó ít khi gây đau đầu.

#### Các kiểu đau đầu bất thường

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

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

Dau đầu trong chứng tam đồ là đau nhức nhối toàn bộ đầu, hiếm gặp. Thường có đợt ứng ở mặt và ở tay, té ngón tay (chứng đau dù đầu chí). Tình trạng này thường thấy kết hợp với: (a) tăng tế bào bón (các mô bị thâm nhiễm các tế bào bón, là loại tế bào sản xuất histamin, heparin và serotonin; (b) các ung thư dạng biểu mô; (c) một số khối u tiêu đào tụ; (d) khối u tế bào da crôm.

#### DAU ĐẦU VÀ DAU MẮT

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

#### TIẾP CẬN VỚI NGƯỜI BỆNH ĐAU ĐẦU

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

Bảng 6-2. Các kiểu đau mắt

Kiểu đau	Nơi đau	Đặc điểm bị sưng	Các yếu tố tăng, giảm	Bệnh	Điều trị
Dau thần kinh tam thoa (tic đau)	Nhánh 2 đến nhánh 3 dây tam thoa.	Nam/Nữ: 1/3 Trên 50 tuổi	Sờ mặt Nhai	Vô cảm Nếu ở người trẻ nhất cảng rải rác	Carbamazepin (Tegretol)
	Một bên	Kịch phát 10-30 giây	Móm cười	một hay hai bên	Phenytoin
		dau như đâm, ráo	Nói	một hay hai bên	Điệt hạch bằng tia
		Khởi phát các điểm	Xịt mũi	Dị ứng mạch máu	X quang.
		Dau ngắn thoáng		U dầy thần kinh	
		Không liêt vận động		Số V	
		và cảm giác			
Dau thần kinh	Một hoặc	Hay ở phụ nữ 30-		Tình trạng lo sợ	Các thuốc chống trầm
mặt không diễn	mặt không diễn	50 tuổi. Dau liên		hay trầm cảm.	cảm và trầm an
hình	hai bên	tục không chịu nổi		Hysteria	
		Chủ yếu vùng hàm		Vô cảm	
Dau thần kinh	Dau mắt	Dau chói,		Vô cảm	Các thuốc chống tắc mũi
trên dưới	má, tai cổ	đau đắng		Bệnh xoang cảnh mũi	Tiêm hoặc cắt dây thần
ở mắt, mỉ, buốt	một bên				kính
khẩu cùi					
Dau thần kinh	Một bên	Tiền sử bị bệnh Zona	Tiếp xúc	Bệnh Zona	Carbamazepin,
sau bệnh Zona	Nhánh bất kỳ	Dau chói, ráo		Vận động	phenytoin và các
		của dây số V			thuốc chống trầm cảm.
		Dau như từng nhất			
		dám. Loạn cảm giác			
		Mất cảm giác nhẹ			
		Có các sẹo trên da			
Hội chứng	Một bên	Phụ nữ lớn tuổi		Rung rẩy	Tập cần dùng hoặc
Costen	gần các khớp	Dau chói nồng, tăng		Ấn lên	phẫu thuật
	thái dương -	thái dương -		khớp	
	hàm	khi nhai. Dau trên		dạng thấp	
		khớp cần bị kích		thái dương	
		- hàm		-	
Hội chứng	Một bên	Dau chói dữ dội		Viêm động mạch	Corticoid
Tolosa-Hunt	chủ yếu ở hố	kèm liết vận nhãn		Các bệnh u hạt	
	mắt	Dòng từ không đều		lan tỏa?	
		Mất cảm giác			
Hội chứng cận	Một bên	Dau sắc chói dữ dội		Các bệnh u	Tùy thuộc loại
tam thoa của	Vùng thái dương trán	Dòng từ không đều		Các bệnh u hạt	tổn thương.
Raeder	và hàm trên	Mất cảm giác		lan tỏa	
				Bị thường	

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

Khi tìm nguyên nhân đau đầu tái phát phải thăm tình trạng của hệ tim mạch và thận như do huyết áp và xét nghiệm nước tiểu, soi dây mắt, do nhain áp và do khát xé, tình trạng các xoang bằng phương pháp soi qua và chụp Ronggen, tình trạng động mạch sọ qua sđ (và cả sinh thiết), tình trạng của các đốt sống cổ qua tác dụng của vận động thư động và chụp Ronggen, tình trạng của hệ thần kinh bằng khám thần kinh và tình trạng chức năng tâm thần qua đánh giá tình trạng tâm thần.

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

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

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

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

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

## DIỄU TRỊ

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

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

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

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

Thời điểm để điều trị cơn đau đầu đang diễn chính là trong giai đoạn có những rối loạn thần kinh. Nếu nhiều cơn đau nhẹ, tự bệnh nhân có thể đã biết là 0,6g aspirin hoặc acetaminophen sẽ không chế được đau. Kết hợp các thuốc giảm đau và gây ngủ như Fiorinal hay Beilergal có thể có ích. Ngay cả những cơn nặng làm mất khả năng làm việc cũng có thể đáp ứng với thuốc giảm đau đơn giản và nghỉ ngơi trong phòng tối yên tĩnh. Một số người bệnh tìm cách làm dịu đau bằng các chế phẩm cưa gỗ, 1-3mg đặt dưới lưỡi cho tới khi tan hoặc ergotamin tartrat 0,25mg tiêm tĩnh mạch. Cách điều trị này nên thực

hiện sớm có thể ngăn chặn được cơn đau cỏ diễn ở 80 đến 90% số người bệnh. Dù khi người ta hay kết hợp 100mg cafein với 1mg ergotamin. Phức hợp này thường dùng dưới dạng viên (2 viên khi có cơn và 1 viên nửa giờ sau) hoặc dưới dạng viên đặt hậu môn (2mg ergotamin và 100mg cafein) nếu nó không uống được.

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

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

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

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

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

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

*Dau đầu do căng cơ* đáp ứng tốt với xoa bóp, thư giãn kết hợp với các thuốc chống trầm cảm (như amitriptylin hay imipramin) và các thuốc trấn tĩnh (như meprobamat, valium). Các thuốc giảm đau thuộc nhóm không gây nghiện (như aspirin và

propoxyphen hydrochlorua) cần được bổ sung trong những trường hợp đau đầu nhức nhối. Chu trình các thuốc giảm đau mạnh như codein hay morphin hydrochlorua). Tham lý liệu pháp có thể giúp ích cho những bệnh nhân này.

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

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

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

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

## 7. ĐAU LUNG - ĐAU CỐ

### GIẢI PHẪU VÀ SINH LÝ HỌC PHẦN DƯỚI LUNG

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

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

Các cấu trúc cột sống và cạnh cột sống tiếp nhận phân bố thần kinh từ các nhánh quặt ngược của các

dây thần kinh gai sống. Các tật cứng và các sợi cảm giác đau đã được phát hiện thấy trong các dây chằng, các cơ, màng xương, các lớp ngoài của vòng xơ đĩa đệm và ban hoạt dịch của các điện khớp. Các sợi cảm giác từ những nơi này và từ các khớp cứng - chậu, thắt lưng - cũng hợp nhau thành các dây thần kinh xoang đối di qua các nhánh quặt ngược của các dây thần kinh gai sống ở các đốt sống thắt lưng từ số 1 đến thắt lưng số 5 và đốt sống cung số 1 vào chất xám của các đoạn tủy sống tương ứng. Các sợi li tâm phát sinh từ các đoạn này, tóm đến các cơ cứng bằng đường trên.

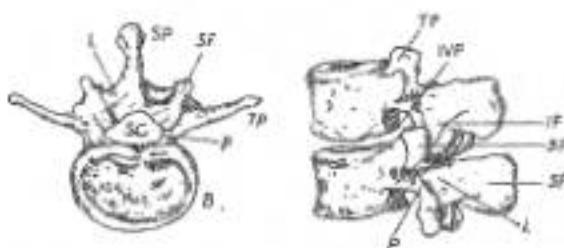
Các đoạn lưng có độ di động tự do lớn nhất và cũng dễ bị chấn thương nhất là vùng cổ và vùng thắt lưng. Ngoài những cử động hữu ý cần thiết để cưỡi, vận động và các động tác khác. Nhiều hoạt động của cột sống thường có bản chất phản xạ và là cơ sở của tư thế.

### NHỮNG KHÍA CẠNH LÂM SÀNG TỔNG QUÁT

#### CÁC KIỂU ĐAU LUNG DƯỚI

Người ta chia đau lưng vùng thấp thành 4 loại: đau tại chỗ, đau lan, đau rẽ và đau do cơ cơ thủ phát cơ tinh chất bảo vệ.

**Đau tại chỗ** do bất kỳ một quá trình bệnh lý nào kích thích hoặc tác động lên các tần cứng cảm giác vùng này. Tồn thương các cấu trúc không chứa các tần cứng cảm giác sẽ không gây đau. Phản ứng trung tâm đốt sống có thể bị ức chế hủy nhưng không gây đau, trong khi đó gây phản ứng hoặc rách huyễn vận màng xương, màng hoạt dịch, cơ, vòng xơ đĩa đệm hoặc các dây chằng thường gây đau nhiều. Đau thường kèm theo sưng các mô bị tổn thương nhưng cũng có thể không rõ sưng khi vùng



Hình 7-1 Trái: một đốt sống thắt lưng đã lột sạch, nhìn từ bên xuống. Phải: hai đốt sống thắt lưng nối với nhau, nhìn nghiêng. K: thân đốt sống; SC = ống sống; IVF = lỗ liên đốt; IF = đĩa khớp nhôm; SF = đĩa khớp nhôm lớn; P = cuống; TP = ụ ngang; SP = ụ gai; L = sần mảng. (Theo DR Levine trong viêm khớp và các bệnh liên quan; Sách giáo khoa về bệnh thấp, xuất bản lần thứ 10, Philadelphia, Lea và Febiger, 1985).

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

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

**Dau rẽ hay "gõe"** có một số đặc tính của đau lan nhưng khác là cường độ mạnh hơn, lan xa, khu trú theo vùng chi phối của rẽ và có liên quan đến các yếu tố kích thích rẽ. Cơ chế đau là do vận, căng giãn, kích thích hoặc chèn ép một rẽ thần kinh gai sống, dù số là đoạn từ trung tâm đến lỗ liên đốt. Dù bản thân đau loại này thường âm ỉ hoặc chói nhưng các thao tác làm tăng kích thích rẽ có thể làm đau tăng lên dữ dội, gây đau như dao cắt. Hầu như đau luôn luôn lan từ một điểm trung tâm gần cột sống đến một phần nào đó của chi dưới. Hô hấp hơi, vú con người là những thao tác kích thích diễn hình nhưng vì bản thân chúng cũng có thể gây rung hoặc vận động cột sống nên chúng cũng làm tăng đau tại chỗ. Bất cứ động tác nào làm căng giãn dây thần kinh như cúi về phía trước khi gối duỗi thẳng hoặc "nâng chân thẳng" trong bệnh cột sống

vùng thắt lưng dưới đều kích thích đau do rẽ. Ám động mạch cổ làm tăng áp lực nội tuy, gây dịch chuyển vị trí hay gãy ép lên rẽ thần kinh cũng tạo ra tác động tương tự. Các rẽ thắt lưng 4 - 5 và cũng 1 tạo nên dây thần kinh hông to, gây đau chủ yếu lan xuống mặt sau đùi, mặt bên chân và tối tận bàn chân thuộc khu vực chi phối của dây này, được gọi là đau thần kinh tọa. Cảm giác kiến bò, dị cảm, tê bì hoặc giảm cảm giác da, đau da, cảm ứng dọc dây thần kinh xuất hiện cùng với đau rẽ. Mất phản xạ, yếu, teo cơ, giật tho cơ và đôi khi phù do ứ trệ có thể gặp nếu các sợi vận động trước cũng bị tổn thương.

**Dau do co co** thường liên quan với đau tại chỗ. Có có có thể gặp trong nhiều bệnh cột sống và có thể gây biến đổi đáng kể tư thế bình thường. Càng co mạn tính có thể gây đau âm ỉ và đôi khi đau như chuột rút. Trong trường hợp này, người ta có thể cảm thấy căng cơ cùng gai và các cơ mông. Khi sẽ có thể phát hiện đau khu trú tại các cấu trúc này. Các loại đau khác không rõ nguồn gốc thường được các bệnh nhân bị bệnh mạn tính vùng thắt lưng dưới nói đến. Ở chân thường thấy cảm giác kéo, dày, chuột rút, (không có cơ tự phát), đau như dao đâm, nhức nhối, như xe hoặc cảm giác nóng rất hay lạnh thường khó xác định và cũng giống như dị cảm và tê bì, chúng làm ta nghĩ tới khả năng bị một bệnh rẽ hoặc dây thần kinh.

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

## KHÁM VÙNG LUNG DƯỚI

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

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

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

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

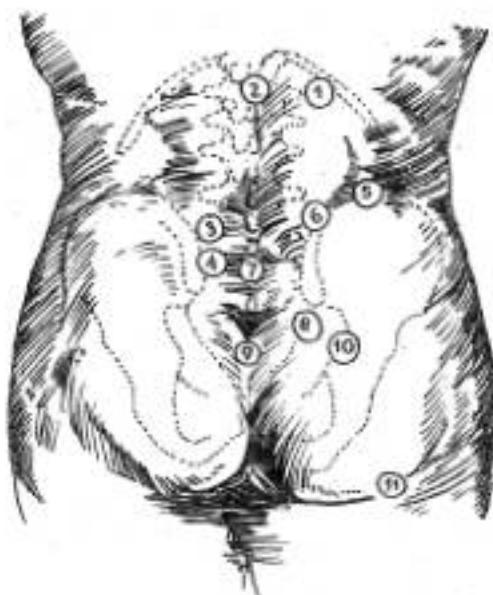
Khi tổn thương thắt lưng - cũng và đau thần kinh, động tác gấp thu động thắt lưng ở tư thế nằm ngửa ít gây đau và thường không bị hạn chế chừng nào các cơ kho eo còn được nghỉ ngơi và không có sự kéo căng thần kinh hông to. Khi bị bệnh cột sống

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

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

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

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



Hình 7-2

- (1). Góc nền hông; (2). Ư gai và dây chằng liên gai;
- (3). Vùng điện khớp thắt lưng L5 và cung S1; (4). Mối sau xương củng; (5). Vùng mào chậu; (6). Góc chậu - thắt lưng; (7). Các ư gai đối sống L5 - S1 (đau = sỏi ni thể hoặc đồi khí do gai đối ứng); (8). Vùng giữa các gai chậu sau trên và sau dưới, các dây chằng củng chậu (đau = bong gân củng - chậu, đau cùng cột đồi đệm từ L5 đến S1); (9). Chỗ nối củng cự (đau = sẩn thương củng cự, nச bong gân hoặc gãy xương); (10). Vùng rãnh khuyết củng - hông to (đau = rõ đồi đệm L4-S5 và bong gân củng chậu); (11). Thắt kinh hông to (đau = rõ đồi đệm hoặc thương tổn thắt kinh hông to).

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

Khi sờ các ư gai, điều quan trọng là cần xem có sự biến đổi nào trong mặt phẳng bên (có thể cho biết gãy xương hay viêm khớp) hoặc mặt phẳng trước sau hay không. Sự chuyển dịch ư gai ra trước khi

"bước lụt" có thể là một dấu hiệu quan trọng trong chẩn đoán đồi sống một đoạn dưới chỗ di lệch.

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

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

#### CÁC THẨM ĐO CĂN LÂM SÀNG ĐẶC BIỆT

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

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

thường đĩa đậm, các rễ thần kinh và khả năng nhảm trùng.

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

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

## CÁC BỆNH LÝ CHỦ YẾU GÂY ĐAU THÀNH TẬT TẠI VÙNG LUNG ĐƯỚI ĐỊ ĐẠNG BẤM SINH CỘT SỐNG VÙNG THẮT LUNG

Một trong những rối loạn hay gặp nhất là không khớp kín thẩm móng của cung sống lung (nứt đốt sống) của một hay nhiều đốt sống thất lung hoặc xương cùng. Chúng rầm lồng hoặc tăng sắc tố vùng xương cùng có thể là những dấu hiệu của bệnh, nhưng ở đa số các bệnh nhân, dị dạng này vẫn hoàn toàn kín đáo cho tới khi phát hiện được bằng điện quang. Dị dạng này thường hay gây đau hơn nếu có dị tạng các khớp đốt sống kèm theo. Thường thì đau xuất hiện sau sang chấn. Những dị dạng bẩm sinh khác ảnh hưởng tới các đốt sống thất lung dưới như các khớp cổ diện khớp không cần đốt, dị dạng các ụ ngang, cũng hóa đốt sống thất lung 5 (1.5 đốt sống chặt vào xương cùng) hay thất lung hóa đốt sống cùng 1 (S1 giống như đốt thứ 6 của thắt lung) ít khi là nguyên nhân gây các triệu chứng đặc hiệu.

Nứt mòn đốt sống là một khuyết tật về xương có lẽ do sang chấn đoạn thất lung đã có sẵn bất thường bẩm sinh, tại các điểm ngang hàng với khớp. (một đoạn gần điểm nối xuống với thẩm móng) vùng thất

lung dưới. Tật này nhìn rõ nhất trên các phim chụp chéch. Ở một số người, tật này ở cả hai bên. Khi bị một hay nhiều chấn thương, thần đốt sống, điện khớp phía trên và phần cuống di chuyển ra trước, để các thành phần ở sau lại phía sau. Tật này được biết dưới tên gọi *trượt đốt sống* và gây ra triệu chứng. Bệnh nhân than phần đau lung nhiều, ở vùng thấp, lan ra dài và hạn chế cử động. Thường hay thấy đau chỗ gần đoạn "trượt" ra trước (đa số là L5 trượt trên S1, đôi khi L4 trượt trên L5) và có thể cảm thấy một nắc khi sờ sâu vào các thành phần sau. Hồ chệch đôi khi bị may và gấp hông bị hạn chế do co cơ khoen. Nếu có những biểu hiện thần kinh chúng tố có bệnh lý rễ thì hội chứng lâm sàng của bệnh lý này sẽ đầy đủ. Trong những trường hợp trượt đốt sống rất nặng, đoạn thần có thể bị ngắn lại và bụng phình to ra do trượt quá mức ra phía trước của đốt L5 trên S1.

## CÁC BỆNH DO CHẤN THƯƠNG VÙNG LUNG ĐƯỚI

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

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

### Gây cột sống

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

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

### Đau đệm thắt lưng

Tình trạng này là nguyên nhân chủ yếu gây đau lưng cùng và đau chân nặng, mạn tính và tái phát. Nói hay bị tổn thương nhất là các điểm giữa đốt sống thắt lưng 5 (L5) và cung 1 (S1); các điểm giữa đốt sống thắt lưng 4 (L4) và thắt lưng 5 (L5), giữa L3 và L4, giữa L2 và L3 ít gặp hơn; còn điểm giữa đốt L1 và L2 rất ít bị tổn thương. Vùng các đốt sống

ngực ít bị bệnh. Sau vùng thắt lưng, vùng cổ mà đặc biệt là các điểm giữa đốt sống cổ 6 (C6) và đốt sống cổ 7 (C7), giữa C5 và C6 là vùng thứ hai hay bị thương tổn. Nguyên nhân chủ yếu là do chấn thương ở tư thế gấp nhưng nhiều khi không tìm thấy một chấn thương nào cả.

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

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

ngoài, còn nếu bị yếu thường yếu các cơ gấp hàn ngắn, các cơ dạng ngón và các cơ khoen. Da số trường hợp bị giảm hay mất hàn phản xạ gót. Di bằng mũi chân khô chịu hơn di bằng gót. Dù tồn thương rẽ nào thì trong giai đoạn cấp tính cũng đều hạn chế năng chân đang duỗi thẳng.

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

Tồn thương rẽ thắt lưng L3 và L4 hiếm gặp hơn, thường gây đau mặt trước đùi và gối cùng mất cảm giác các vùng tướng dương. Phản xạ gối giảm hoặc mất. Đau hiệu Lasègue đảo ngược (đau và căng chỉ so với thận, rõ rệt nhất ở tư thế nằm sấp) dương tính khi rẽ L3 bị tổn thương.

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

Khi có mặt đây đủ các thành phần của hội chứng, việc chẩn đoán sẽ dễ dàng nhưng khi chỉ có một phần (đặc biệt là đau lưng) chẩn đoán có thể khó khăn đặc biệt là khi tình huống gây chấn thương không nhớ rõ. Vì các triệu chứng đau tương tự có thể xuất hiện mà không do vô đĩa đệm, các thủ thuật thăm dò khác rất cần thiết để chẩn đoán. Trên phim chụp thường nói chung không thấy có biểu hiện bất thường, may ra thi cũng chỉ thấy hẹp khe liên đốt, thường ở bên có vô hẹp rõ hơn. Có thể nhìn thấy các móng kéo và là dấu hiệu thoái hóa đĩa đệm. Trong những trường hợp rất nặng, có thể thấy dấu hiệu đĩa đệm trống (Vacuum disk) tức là thấy một bong có độ đậm đặc như khi nằm trong khoang liên đốt, thấy rõ trên phim nghiêng. Tuy vậy, thường

người ta vẫn phải nhờ đến chụp ống sống có pantopaque hoặc các thuốc cản quang tan trong nước để thấy rõ vết lõm răng của khoang dưới nền vùng thắt lưng hay hình ảnh biến dạng ống rẽ. Thỉnh thoảng, nếu tổn thương rộng, có hiện tượng ngắt quãng hoàn toàn bằng thuốc cản quang. Ở một số người, bệnh, chụp cắt lớp CT có hoặc không có chất cản quang có thể cho thấy rõ thoát vị đĩa đệm ngay cả khi thoát vị rất bé hoặc lệch sang bên. Đĩa đệm vỡ bể nhiều khi không thấy được trên CT và chụp tuy sống, đặc biệt khi tổn thương nằm ở L5 - S1 là nơi mà khoang ống sống rộng. Một số bệnh viên dùng kỹ thuật chụp đĩa đệm (bom thẳng chất cản quang vào đĩa đệm) để phát hiện lồi đĩa đệm nhưng thủ thuật này có nhiều tai biến và kết quả cũng khó nhận định. Ghi điện cơ có tác dụng cho biết mức độ mất chí phối thần kinh của các cơ chân và cơ cạnh cột sống (xem chương 354). Nồng độ protein dịch não tuy có thể tăng trong một số trường hợp.

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

#### CÁC NGUYỄN NHÂN KHÁC GÂY ĐAU VÙNG DƯỚI LUNG VÀ ĐAU THẦN KINH TỌA

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

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

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

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

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

**Viêm dinh mảng nhện** thắt lưng gây bệnh li rã ngày càng được chú ý tới. Đây là một thực thể mờ hờ. Sau nhiều lần bị mổ thắt lưng và chụp tủy sống, bệnh nhân bị đau lưng, đau chân và những biến đổi về vận động, cảm giác và phản xạ. Mảng nhện dày, mờ, dính với mảng cứng, gắn chặt với mảng mềm và các rãnh kinh. Chất cảm quang bám vào khi chụp tủy sống không tiếp xúc các vòi bao rãnh kinh và có xu hướng thành ngấn nham nhở. Theo

một kết quả nghiên cứu ở Anh, viêm mảng nhện chỉ gặp 80 lần trong số 7600 lần chụp tủy sống, nhưng theo các y văn Hoa Kỳ, bệnh hay gặp hơn nhiều. Trong các trường hợp nghiên cứu của chúng tôi, những yếu tố để bệnh này phát triển là vòi đĩa đệm, chụp tủy sống bằng pantopaque nhiều lần, các thủ thuật mở xé, nỗi trung và mài huyệt dưới mảng nhện. Kết quả điều trị chưa mỹ mãn, làm tiêu dinh và corticoid nội tủy không mang lại kết quả.

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

## VIÊM KHỚP

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

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

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

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

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

**Viêm khớp dạng thấp và viêm đốt sống dinh khớp.** (xem thêm chương 263 và 267) Bệnh khớp cột sống có 2 dạng riêng biệt viêm đốt sống dinh khớp (hay gấp hơn), và viêm khớp dạng thấp. Bệnh nhân viêm đốt sống dinh khớp (còn gọi là viêm khớp kiểu Marie-Strümpell) là những người trẻ, kêu đau nhẹ hay đau vừa phải, khó chịu đau khu trú giữa lưng, thỉnh thoảng lan xuống mặt sau đầu. Triệu chứng có thể mơ hồ (mỏi lưng, đau lưng, kẹt dây chằng ngang) và chẩn đoán bị bỏ qua trong một thời gian dài. Dù đau thường ngắt quãng nhưng dấu hiệu hạn chế vận động thì bằng định và ngày càng tăng

dần, đến một lúc nào đó, có xu hướng chỉ phổi toàn bộ bệnh cảnh. Thời gian đầu dấu hiệu này được là "cứng buồi sáng" hoặc cứng tăng lên sau một thời gian không hoạt động và có thể xuất hiện rất lâu trước khi có những dấu hiệu điện quang. Hạn chế giãn nở lồng ngực, đau vùng xương ức, giảm vận động và co cứng ở tư thế gấp hông có thể xuất hiện sớm. Triệu chứng điện quang quyết định bệnh là sự phá hủy dần dần xoá lấp các khớp cung chậu, phát triển các cầu nối giữa các xương ở rìa các thân đốt sống bằng cách tạo cầu xương để hình thành đặc điểm "xương sống hình cây tre". Toàn bộ cột sống trở nên bất động, thường ở tư thế gấp và sau đó đau lắng xuống dần. Nhiều bệnh cảnh hạn chế vận động trong các bệnh này nêu, các bệnh viêm ruột mạn tính hay hội chứng Reiter thường khó phân biệt với viêm đốt sống dinh khớp. Bệnh nhân bị những bệnh trên ít khi có biểu hiện triệu chứng viêm khớp dạng thấp ngoại biên, cũng ít thể hiện tại hông và gối. Thường không phát hiện được yếu tố đang thấp nhưng tốc độ lắng máu luôn luôn tăng và nhiều người mang kháng nguyên HLA-B27.

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

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

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

### CÁC BỆNH KHÁC GÂY PHÁ HỦY

**Các bệnh ác tính, nhiễm trùng và chuyển hóa** Các ung thư di căn (ung thư vú, phổi, tuyến tiền liệt, tuyến giáp, thận, đường tiêu hóa), khối u tủy xương, các u lympho Hodgkin và không thuộc loại Hodgkin là những bệnh ác tính hay gây tổn thương cột sống nhất. Vì nó bị bệnh tiến phát có thể bị bỏ qua, nên triệu chứng thể hiện ở những bệnh nhân này có thể chỉ là đau lưng. Đau thường âm ỉ nhưng thường xuyên và không đỡ khi nghỉ ngơi. Đau có thể tăng lên về đêm. Các biến đổi về hình ảnh chụp X-quang có thể chưa thấy rõ nhưng một khi đã xuất hiện thường là biểu hiện các thương tổn phá hủy ở một hay nhiều đốt sống mà ít hoặc không đánh lừa gì đến khoang đĩa đệm, thậm chí cả khi có dấu hiệu chèn ép do gãy. Chụp soi quét mổ bằng chất phóng xạ  $^{99m}$ (Tc)<sup>3</sup> diphosphonate có thể giúp phát hiện các "điểm bóng" nói lên sự tăng lưu lượng máu ở các điểm đó và sự tạo xương phản ứng cùng với các tổn thương phá hủy, viêm nhiễm hay viêm khớp. Tuy vậy, cần lưu ý rằng da u tủy xương và đồi khi cả ung thư tuyến giáp di căn nữa đều có thể không làm tăng hoạt tính khi soi quét xương.

Nhiễm trùng cột sống thường do vi khuẩn sinh mù (tự cầu, trực khuẩn dạng coliform) hoặc trực khuẩn lao và chỉ dựa vào lâm sàng đơn thuần khó phân biệt. Bệnh nhân kêu đau lưng bán cấp hay mạn tính, tăng lên khi cử động, đau ngực trên đoạn cột sống bị bệnh, khi rung cột sống (như di bằng gót). Thường bệnh nhân không sốt, không tăng bạch cầu nhưng tốc độ lắng máu bao giờ cũng cao. Chụp X-quang có thể cho thấy hép các khoang đĩa đệm có trồi hoặc phá hủy hai đốt sống kế cận. Có thể thấy một khối ở phần mềm cạnh cột sống chèn vào ổ áp xe do lao được dẫn lưu tự phát ra vùng xa cột sống. Ngoài kỹ thuật soi quét xương, soi quét gallium đôi khi cũng giúp ích nhận biết một sốn thương viêm hay nhiễm trùng phần mềm ngay cả khi sự hủy hoại xương chưa thể hiện trên phim. Điều đặc biệt cần lưu ý là *apoxi ngoài* mang sang cột sống (thường do tự cầu) bệnh cần được điều trị phẫu thuật cấp cứu.

Các triệu chứng gồm đau khu trú tự phát và tăng lên khi gõ, khi sờ vào. Bệnh nhân sốt và có đau kiệu rẽ dữ dội, da sổ đau hai bên, tiến triển nhanh chóng đến liệt mềm hai chân (xem chương 340 và 353).

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

Nói chung, những bệnh nhân nghĩ là bị bệnh cột sống do bệnh ác tính, nhiễm trùng hay chuyển hóa phải được đánh giá kỹ lưỡng bằng các phương tiện như chụp điện quang, soi quét xương, chụp cắt lớp

CT và các xét nghiệm phù hợp khác (xem trên).

### ĐAU DO BỆNH NỘI TẠNG LAN ĐẾN

Đau do bệnh các tạng trong hố chậu, ổ bụng hay lồng ngực thường được cảm thấy ở vùng cột sống tức là lan đến cả phần sau đoạn cột sống chỉ phối thần kinh tạng này. Dôi khi đau lưng là dấu hiệu đầu tiên và là duy nhất. Quy luật chung là đau do các bệnh trong hố chậu lan đến vùng xương cùng, đau do bệnh bụng dồn lan đến vùng thắt lưng (tập trung quanh đốt sống thắt lưng 2 đến thắt lưng 4) và đau do các bệnh vùng bụng trên lan đến vùng cột sống ngực dưới (từ đốt sống lưng D<sub>9</sub> đến thắt lưng L<sub>1</sub> và L<sub>2</sub>). Đặc điểm chung là không có các dấu hiệu khu trú hoặc cứng lưng. Cử động hất làm không làm tăng đau. Tuy vậy, một vài tư thế như gấp vùng thắt lưng trong tư thế uốn cong sang bên có thể dễ chịu hơn ở các tư thế khác.

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

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

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

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

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

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

#### Đau thất lồng do các bệnh bụng dưới

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

**Đau vùng xương cùng trong các bệnh hổ nhưu (tiết niệu, phụ khoa)** Bệnh ở hổ chậu ít khi gây đau lưng thấp mơ hồ dù các bệnh phụ khoa bên thân chúng có thể biểu hiện kiểu này. Trong số những bệnh tại tiểu khung, trên một phần ba các trường hợp là do viêm. Các loại bệnh mang tính chất già định khác như giãn các cấu trúc nâng đỡ tử cung, tử cung ngà sau, giãn tĩnh mạch chậu hồng, phụ phần phụ ít được nghĩ tới. Giãn dây, soi ổ bụng chẩn đoán được coi là một biện pháp bổ sung có giá trị cho thăm trực tràng, hổ chậu, soi trực tràng và chụp bể thận có thuốc cản quang tĩnh mạch. Tầm

quan trọng của bệnh tâm thần cũng được nhấn mạnh trong đa số các trường hợp không chẩn đoán được. Bản thân đau do kinh nguyệt thường cảm thấy ở vùng xương cùng, ít khu trú, hay lan xuống chậu và có đặc tính như chuột rút. Tuy nhiên, nguyên nhân quan trọng nhất gây đau lưng mạn tính do các tăng trong hổ chậu là các dây chằng nề cung-cùng. Lạc chỗ niêm mạc tử cung vào dây chằng này hoặc ung thư tử cung (thân hoặc cổ) có thể xâm lấn các cấu trúc này trong khi sai lạc vị trí tử cung có thể co kéo chúng. Đau thường khu trú giữa xương cùng, dưới khớp thất lồng cùng, nhưng cũng có thể đau nhiều hơn về một phía. Trong bệnh lạc chỗ niêm mạc tử cung (endometriosis) đau xuất hiện suốt giai đoạn tiền kinh và tiếp tục đến khi trúng với đau kinh. Một số người cho rằng lệch tử cung (tử cung đổ sau, tử cung thấp hoặc sa sinh dục) gây đau vùng xương cùng, nhất là khi bệnh nhân đứng lên nhiều giờ liền. Ở đây ngoài ta có thể quan sát được ảnh hưởng của sai lệch tư thế tử cung giống như u xơ tử cung kéo căng các dây chằng tử cung - cùng. Ung thư lan rộng lan đến các đám rối thần kinh gây đau liên tục ngày càng nặng và hay tăng lên về đêm. Tổn thương tiền phát có thể kin đáo, bị bỏ qua khi khám hổ chậu. Các tiêu bản nhuộm Papanicolaou, chụp bể thận và chụp cắt lớp có máy tính trợ giúp là những thủ thuật thăm dò có giá trị nhất để chẩn đoán. Điều trị các u này bằng tia xạ có thể gây đau do hoại tử tổ chức và gây tổn thương rẽ thần kinh. Đau lưng lan xuống một hoặc cả hai đùi là hiện tượng phổ biến trong những tuần cuối thai nghén. Viêm tuyến tiền liệt mạn tính, chứng cổ là xuất tiết tuyến tiền liệt, dài rất, dài rất, giảm nhẹ khả năng sinh dục và kèm theo đau khớp vùng xương cùng, có thể mọi bên là chủ yếu, lan xuống vùng cột. Bệnh có thể không gây dài tắt hay dài đau rất бол. Các dây thần kinh gai sống có thể bị thâm nhiễm các tế bào ung thư hoặc bần thần túy sống bị chèn ép nếu có sự xâm lấn khoang ngoài màng cứng. Chẩn đoán dựa vào thăm trực tràng, chụp tia X, soi quét xương cột sống, định lượng phosphataza acid (đặc biệt là thành phần phosphataza tiền liệt tuyến). Bệnh bàng quang và tinh hoàn thường không gây đau lưng. Khi bệnh thận là nguyên nhân, đau thường bên ở vùng màng sườn và thất lồng. Các bệnh lú nội tạng bất kỳ loại nào cũng đều có thể làm đau tăng lên do viêm khớp và ngược lại, có viêm khớp sẽ làm thay đổi phân bố đau do nội tạng. Chẳng

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

### CÁC LOẠI DƯỚI NGUYỄN NHÂN CHUA RỘ VÀ VẤN ĐỀ BỆNH TÂM THẦN

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

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

**Dau lưng do bệnh tâm thần** Dau lưng dưới có thể gặp trong hysteria dài lâu hoặc giả vờ bệnh để nghỉ việc; do lo lắng hay suy nhược thần kinh tuần hoàn mà trước đây gọi là suy nhược thần kinh, do suy nhược hay bệnh tưởn và ở nhiều người dễ bị kích thích mà triệu chứng và bệnh cảnh của họ không nằm trong loại nào của bệnh tâm thần. Có lẽ đúng ra là nên cho rằng đau lưng ở những bệnh nhân này có nghĩa là có bệnh ở cột sống và các tổ chức kế cận và cần phải tìm kiếm một nguyên nhân đặc hiệu. Tuy vậy ngay cả khi các yếu tố thực thể

đã tìm thấy, đau vẫn cứ tăng lên, kéo dài, tạo nên một kiểu tàn phế hay mất khả năng vì các yếu tố tâm lý cùng song song tồn tại. Điều này càng đúng khi có thể có được thu nhập trên (chủ yếu là bù trú).

### DAU CỔ VÀ VAI

Nên phân loại đau cổ và vai thành hai loại chính: đau cột sống, đau dám rỗi cánh tay (lớp ngoài - lưng ngực) và đau vai. Dù đau ba vùng này có thể gối lên nhau, bệnh nhân vẫn có thể nói rõ chỗ phát sinh. Dau xuất phát từ cột sống cổ được cảm thấy ở cổ và sau đầu (mặc dù thường lan ra vai và tay), phát sinh hoặc tăng lên do một số động tác hoặc tư thế nhất định của cổ, kèm theo hạn chế vận động cổ. Tương tự, đau do các bệnh lý lớp ngoài lưng ngực xảy ra ở vai, xung quanh vai, vùng thường đòn hoặc giữa hai vai sinh ra do một số động tác nhất định hay một số tư thế nào đó, thường có đau các tổ chức trên xương đòn kèm theo. Có thể sờ thấy một hiện tượng bất thường nào đó ở vùng này (phình động mạch dưới đòn, u, dài cơ cổ). Bệnh cảnh làm sàng dây đù bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng tuần hoàn liên quan đến phần dưới dám rỗi cánh tay thể hiện bằng sự lấp mạch khi bệnh nhân ngừng thở sau khi thở vào hết sức và nghẹng hoặc quay đầu sang bên (thử nghiệm Adson); hội chứng Raynaud một bên, loạn dưỡng các ngón tay, mất cảm giác bàn tay phía bờ trụ kết hợp hoặc không có teo các khoang gian đốt. Hình ảnh chụp röntgen cho thấy một dài ở cổ, lớp ngoài lưng ngực biến dạng, u rãnh liên thùy đinh phổi (hội chứng Pancoast) càng làm chắc chắn khả năng bị bệnh vùng này. Ghi điện cơ và thăm dò khả năng dẫn truyền dọc dám rỗi từ các điểm bị kích thích trên và dưới xương đòn cũng các thăm dò về tuần hoàn động, tĩnh mạch (chụp tĩnh mạch, kỹ thuật Doppler không chảy máu) đặc biệt có ích trong việc đánh giá các bệnh lý này. Dau vai khu trú thường nặng lên về đêm. Dau tăng khi dang tay, khi quay tay vào trong và khi vùi tay ta nghĩ tới một tổn thương các cấu trúc gần quanh vai. Hay gặp nhất là dạng viêm gân hoặc viêm bao khớp (đôi khi có vôi hóa) hoặc thường tổn gân trên gai cũng bao dưới cơ denta kế cận. Dài khi thường tổn lan rộng hơn, có rách vỡ dài cơ quay làm yếu khi dang tay và gấp ra trước. Một số bệnh nhân loại này bị viêm dinh dưỡng khớp làm hạn chế cử động sâu sắc nên được gọi là "vai đóng băng" (frozen shoulder).

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

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

### VỐ ĐĨA ĐỆM ĐỐT SỐNG CỔ

Một trong những nguyên nhân hay gặp nhất gây đau cổ, đau vai và cánh tay là do thoát vị đĩa đệm ở vùng cổ phía dưới. Giống như trong vở đĩa đệm đốt sống vùng thắt lưng, hội chứng dày đĩa gồm rối loạn chức năng cột sống và những chứng cổ tổn thương thần kinh. Bệnh có thể xảy ra sau một sang chấn nặng hay nhẹ (ngửa cổ quá mức đột ngột, lao đầu từ trên cao xuống, các thao tác quá mạnh, v.v...). Trên thực tế, mỗi bệnh nhân biểu hiện một mức độ bất thường khác nhau về cử động cổ (hạn chế và đau). Ngửa cổ hết mức là động tác luôn luôn làm tăng đau nhức dù đối khi có thể gặp những bệnh nhân mà hạn chế chủ yếu lại ở tư thế gấp đầu. Quay và cử động nghiêng thường bị hạn chế do đau. Khi tổn thương vùng cánh bên đĩa đệm giữa các đốt sống C5 và C6, các triệu chứng và dấu hiệu bệnh

lan đến các rễ đốt sống C6. Hội chứng dày đĩa bao gồm đau dài cột thang, mỏi vai, phần trước trên cánh tay, căng tay phía bờ quay và cả ngón cái, loạn cảm và tổn thương cảm giác hoặc tăng cảm giác trên cùng một vùng, đau ở vùng trên gai xương bả. Thường đòn và cơ nhị đầu yếu khi gấp cổ tay, các phản xạ cơ nhị đầu và cơ ngửa bàn tay giảm hoặc mất (trong khi phản xạ cơ tam đầu vẫn nguyên vẹn hoặc tăng hơn bình thường). Khi phản xạ đệm bị lồi nằm giữa các đốt C6 và C7, các rễ C7 bị tổn thương. Hội chứng dày đĩa ở loại bệnh nhân này gồm đau vùng bả vai, vùng ngực và vùng giữa nách, mặt sau bên phần trên cánh tay, khuỷu tay, sau cổ tay, ngón trỏ và ngón giữa hoặc tất cả các ngón; đau rõ rệt nhất vùng giữa bả vai đối diện với các ụ gai ngực D3 - D4, vùng thượng đòn và cùng cơ tam đầu; Loạn cảm và mất cảm giác rõ rệt nhất ở ngón trỏ và ngón giữa hoặc tất cả các đầu ngón; Yếu khi duỗi cổ tay, duỗi cổ tay và khi nắm chặt bàn tay; Giảm hoặc mất phản xạ cơ tam đầu; Các phản xạ cơ nhị đầu và cơ ngửa bàn tay vẫn nguyên vẹn. Có thể không có dày đĩa dù các triệu chứng của hội chứng này mà chỉ có một trong những dấu hiệu điển hình (dau chấn hạn). Thường bệnh nhân nói là ho, hắt hơi hoặc khi bị đè vào đầu ở tư thế ngửa hết mức tăng đau còn nêu kéo (ngay cả băng tay) thì có xu hướng giảm đau.

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

### CÁC BỆNH KHÁC

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

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

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

## XỬ LÝ ĐAU LUNG, ĐAU CỔ

Không nghỉ ngơi, các biện pháp phòng đau lung là hết sức quan trọng. Sẽ có rất ít bệnh ở lung nếu người lớn duy trì các co trong cơ thể họ trong tình trạng tối ưu bằng cách tập luyện đều đặn như bơi lội, đạp xe, di bộ nhanh, chạy hoặc các chương trình tăng cường sức khỏe khác. Một chương trình thể dục đều đặn để tăng cường cơ bụng và cơ cạnh cột sống rất có lợi cho bệnh nhân đau mạn tính vùng lưng dưới. Tập buổi sáng là lí tưởng vì lung người lớn tuổi có xu hướng bị cứng suốt đêm do không hoạt động hay giường cứng. Nằm ngủ lung uốn quá hoặc ngồi lâu trên một ghế đệm quá dày hay ghế ô tô thiết kế không phù hợp thường gây khó khăn cho những người đau lung dưới. Người ta đánh giá rằng áp lực giữa các đệm tăng 200% khi thay đổi từ

tư thế khom sang thẳng đứng và tới 400% khi ngồi thay xuống một ghế đệm lõi. Tư thế ngồi đứng giảm mức độ tăng áp lực này. Chuyển di xa bằng máy bay hay ô tô không thay đổi tư thế làm căng tối đa lên đĩa đệm và các cấu trúc dây chằng cột sống. Nặng các vật ở tư thế gấp người như lify vali ra khỏi khoang hàng ô tô là rất nguy hiểm (hay nhớ luôn luôn nâng các vật sét vào người). Hoạt động hàn hổ quá một cách đột ngột không được chuẩn bị trước hay không khởi động trước có lẽ cũng gây rối loạn cho đĩa đệm và các lớp bọc dây chằng đốt sống (nguyên nhân đau lung hay gấp nhất). Một số già dinh hình như dễ bị bệnh này.

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

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

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

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

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

Nếu tổn thương đĩa đệm rất khu trú qua chụp tủy sống và chụp đĩa đệm sau khi chất men tiêu đậm mạnh này được đưa vào khoang đĩa đệm, thì bệnh nhân sẽ giảm đau lưng tại chỗ, đau r้า thần kinh trong vòng một thời gian ngắn và tránh được các

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

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

## Mục 2. Các thay đổi thân nhiệt

### 8. RỐI LOẠN ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT

#### KIỂM SOÁT THÂN NHIỆT

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

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

dày ruột là đáng kể.

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

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

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

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

#### Vai trò thần kinh trong kiểm soát thân nhiệt

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

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

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

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

- 1) Các thụ thể cảm nhận các nhiệt độ trung tâm hiệu hữu;
- 2) Các cơ chế tác động gồm các tác nhân vận mạch, vận mồ hôi và chuyển hóa;
- 3) Các cấu trúc chính hợp quyết định xem liệu nhiệt độ hiệu hữu có cao quá hay thấp quá không và hoạt hóa đáp ứng vận động thích hợp.

Nó là một hệ hoàn ngược âm tính và vì khi giá tăng nhiệt độ trung tâm sẽ khởi phát cả cơ chế làm mất nhiệt còn khi giảm thiểu nhiệt độ trung tâm thì sẽ hoạt hóa các cơ chế sinh nhiệt và giữ nhiệt. Sự hoạt hóa các đáp ứng này của các tác nhân được điều

khiển bởi một cơ chế chính hợp trung tâm giống như một chiếc máy điều nhiệt và nó đáp ứng với nhiều loại kích thích như các xung động giác quan phát sinh trong cơ thể hoặc vã mồ hôi, các xung động ứng xử, lắc huyên tập, các ảnh hưởng nội tiết và có thể cả nhiệt độ của dòng máu lưu hành qua các trung tâm vùng dưới đồi. Theo một chiều nào đó, tất cả các kích thích này chỉnh lại máy điều nhiệt do vậy hoạt hóa các cơ chế bù trừ của mất nhiệt hoặc giữ nhiệt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### CÁC BỆNH CỦA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

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

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

**TĂNG SINH NHIỆT** Những người bệnh nhiễm độc tuyển giáp có biểu hiện sinh nhiệt quá mức, và thân nhiệt của họ thường cao hơn bình thường 1 -  $2^{\circ}\text{F}$ .

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

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

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

### SINH HỌC HỌC CỦA SỐT

Sốt có thể do nhiều yếu tố kích thích gây ra, bao gồm vi khuẩn và nội độc tố của nó, virus, nấm, xoắn

khuẩn; các phản ứng miễn dịch; các chất hormone và diễn hình là progesteron; thuốc men; và các polinucleotid tổng hợp như poly I: polyC. Các chất này, được gọi chung là các *chất sinh nhiệt ngoại sinh* vừa có nhiều loại vừa phức hợp. Người ta cho rằng các chất này tác động thông qua một chất trung gian gọi là *chất sinh nhiệt nội sinh* (CSN). Phần lớn biết của chúng ta về chất sinh nhiệt nội sinh xuất phát từ các kết quả thực nghiệm trên sóc vật. Hiện nay, CSN được coi là đồng nhất với Interleukin-1 (IL-1), một sản phẩm của tế bào đơn nhân và đại thực bào khai thác nhiều phản ứng được gọi chung là "dập ứng của giai đoạn cấp tính". CSN/IL-1 là một peptit có trọng lượng phân tử chừng 15.000 được tổng hợp để dập ứng với các chất sinh nhiệt ngoại sinh. Ngoài các trung tâm điều hòa thân nhiệt ở phần trước vùng dưới đồi ra, còn có các mục tiêu khác đối với CSN/IL-1 bao gồm các tế bào lympho B và T, các tế bào tủy trong tủy xương, các tế bào trung tính trưởng thành, tế bào xơ, tế bào gan và các neuron của não tạo ra các tín hiệu ngủ sóng ngắn. Hoạt động của CSN/IL-1 tại mỗi vị trí này hoàn toàn khác nhau và với một số mục tiêu nó định rõ đến vai trò trung gian đối với các sản phẩm chuyển hóa của prostaglandin đặc hiệu.

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

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

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

CSN/IL-1 đóng một vai trò chủ chốt trong việc khởi phát đáp ứng miễn dịch bằng cách hoạt hóa các tế bào T hỗ trợ gây cảm ứng để tổng hợp da-peptid interleukin-2 (IL-2) là tác nhân gây ra hiện tượng đáp ứng quá mức của các tế bào T đơn dòng. Hơn nữa, quá trình phát sinh phản ứng bảo nguyên nhiễm của tế bào T để đáp ứng với IL-2 được tăng cường nếu người bệnh sốt và đạt mức tối ưu ở nhiệt độ  $103^{\circ}\text{F}$  ( $39.5^{\circ}\text{C}$ ). Bằng cách này, người ta thấy cảm ứng sốt tác động một hoàn toàn ngược dương tính trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Sự tăng sản tế bào B và sản xuất kháng thể đặc hiệu cũng được tăng cường thêm nhờ IL-1.

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

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

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

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

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

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

## CÁC RỐI LOẠN CÓ KÈM NHIỆT ĐỘ CAO

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

**THÍCH NGHỊ KHÍ HẬU.** Cơ chế cơ bản theo đó người ta thích nghi với các nhiệt độ quá cao vẫn chưa được biết rõ. Thích nghi khí hậu không khí là tăng cường chế tiết mồ hôi. Tuy vậy, tiết mồ hôi là biện pháp tự nhiên hữu hiệu nhất để chống lại stress do nóng và có thể thực hiện được mà không làm thay đổi hoặc thay đổi ít trung tâm nhiệt của cơ thể. Khi mồ hôi vẫn tiếp tục chảy thì người ta vẫn có thể chịu đựng được đáng kể các trị số nhiệt độ cao miễn là được cung cấp đủ nước và natri clorua là những thành phần sinh lý quan trọng nhất của mồ hôi. Nồng độ natri clorua biến thiên giữa nồng độ của dịch kế và với nồng độ rất thấp và năng lực chế tiết mồ hôi với thành phần natri clorua

thấp và năng lực già tăng lượng mồ hôi là cơ chế quan trọng giữ muối trong điều kiện thời tiết nóng bức. Giãn các mạch máu ngoại vi để phân tán bớt nhiệt là một biện pháp quan trọng khác để thích nghi với các nhiệt độ nóng. Nhưng thay đổi khác gồm giảm thể tích tuần hoàn toàn phần, giảm lưu lượng máu tới thận, tăng hormone chống bài niệu (ADH) cũng như aldosteron, giảm natri trong nước tiểu và tăng lần số và thở và mạch. Thông thường, thích nghi khí hậu phải mất 4 đến 7 ngày. Hội chứng tăng aldosteron có thể dẫn tới hậu quả mất kali, và có thể trở nên trầm trọng thêm nếu thay thế bằng natri mà không đồng thời bù đú kali. Lúc đầu có một tình trạng giá tăng cung lượng tim song vì stress do nóng vẫn tồn tại nên tuần hoàn tĩnh mạch giảm và có thể xảy ra suy tim. Nếu nhiệt độ môi trường vượt quá thân nhiệt cũ tiếp diễn thì nóng được duy trì và bị sốt cao.

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

**SAY NÓNG.** Say nắng, hoặc truy mạch do nóng,

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

**GĂNG SỨC TRONG MÔI TRƯỜNG NÓNG.** Hội chứng này xảy ra, ở những người bản thân phải gắng sức trong môi trường nóng (chừng  $80^{\circ}\text{F}$ ) mà độ ẩm lại tương đối cao. Hội chứng này đặc biệt hay gặp ở những vận động viên chạy bước vào cuộc thi không thích nghỉ chân dù, làm quen với điều kiện môi trường không đáng hoặc uống nước không đủ (trước và trong cuộc đua). Tình trạng béo phì, tuổi và tình trạng trung nóng trước đó là các yếu tố thuận lợi. Trái với đột quỵ do nóng kinh điển, những người phải gắng sức trong môi trường nóng thường chảy mồ hôi tự do và thân nhiệt thường thấp hơn ( $102$  đến  $104^{\circ}\text{F}$  khác với  $106^{\circ}\text{F}$  hoặc cao hơn trong đột quỵ do nóng) - Các triệu chứng gồm nhức đầu, đau lông ở ngực và cánh tay, ôn lạnh, thở gấp, buồn nôn, nôn mửa, chuột rút, thất thường, đe dọa di chuyển và tiếng nói rõ rạc. Ở một số người xảy ra tình trạng mất ý thức. Khám thực thể cho thấy nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, và có dấu hiệu giảm lực cản ngoại vi. Các dấu hiệu labo cho thấy máu có đặc, tăng natri-máu, hoạt tính của một số enzym của gan và cơ không bình thường, hạ canxi-huyết, hạ phospho-huyết và, trong một số trường hợp, hạ đường huyết. Cũng có người bệnh

giảm tiểu cầu, huyết tán, đông máu trong lòng mạch rã rác, tiêu cơ văn, dài ra myoglobin và hoại tử ổ thận cấp. Thường tổn thương mạch máu có thể lan rộng và góp phần làm tăng các biến thiên này cũng như làm tăng tình trạng suy sụp các cơ quan. Các biến chứng nặng như vậy có thể tránh được nếu điều trị khẩn trương bằng cách đặt nạn nhân trên những lớp khăn lạnh để hạ nhiệt độ trung tâm xuống  $100.4^{\circ}\text{F}$  ( $38^{\circ}\text{C}$ ) càng nhanh càng tốt, xoa bóp các chi để cải thiện lưu thông máu từ trung tâm ra ngoài vi, và tiêm truyền, trước hết là các dung dịch mặn - ngọt như glucose - Nạn nhân phải được đưa vào viện theo dõi trong 38 giờ.

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

- 1) Thi chạy vào sáng sớm (trước 8 giờ) lúc nhiệt độ và độ ẩm còn thấp.
- 2) Giảm tốc độ vận động viên trước khi bước vào chạy thi nên uống đủ  $300\text{ml}$  nước 10 phút trước khi chạy thi và cứ 3 đến 4km lại uống thêm  $250\text{ml}$  nữa (nên tránh các dung dịch mặn và ngọt).
- 3) Đặt các trạm hỗ trợ cách nhau 5km
- 4) Hướng dẫn các vận động viên không tăng tốc độ khi gần hết cuộc thi và
- 5) Tránh uống rượu trước cuộc thi

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

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

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

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

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

Đợt quy do nóng đòi hỏi các biện pháp điều trị tích cực. Thời gian là yếu tố quan trọng bậc nhất. Nạn

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

#### Sốt cao ác tính

NGUYỄN NHÂN Sốt cao ác tính (SCAT) bao gồm một nhóm các rối loạn mang tính di truyền mà nét đặc trưng là tăng mao lỵ thân nhiệt từ  $102,2^{\circ}\text{F}$  đến  $107,6^{\circ}\text{F}$  ( $39$  đến  $42^{\circ}\text{C}$ ) khi hit phải thuốc mê

núi halothan, methoxyfluran, cyclopropan và ethyl éte hoặc các thuốc giãn cơ, đặc biệt là succinylcholin. Trong hình thái bệnh có cơ chế di truyền trội tự thân thì bệnh thường giữa các cơn mệt đau chùng chỉ ở 50 phần trăm người bệnh tăng hoạt động men creatin phosphokinase (CPK) và trong 90 phần trăm. Cố của những người này có khi dùng caffeine, halothan hoặc hexamethonium, những thuốc này chỉ gây những thay đổi không đáng kể ở cơ người bình thường. Một thể thứ hai di truyền theo kiểu lặn xuất hiện ở con trai và, ít hơn ở con gái, với một số dị thường bẩm sinh gồm tim vòi thấp bé, các tinh hoàn không di chuyển xuống dưới, uôn cột sống thất lung, gù lồng ngực, ngực già, cổ nếp da cổ, xương vai có cánh, cầm nhỏ, dài tai thấp, khe mi xích trái với dạng người Mông Cổ. Hình thái này gọi là *hội chứng King*. SCAT còn được mô tả trong nhiều bệnh có kèm nhược cơ bẩm sinh, bệnh trung tâm điều nhiệt, và bệnh loạn dưỡng cơ Duchene tần số thể di truyền theo kiểu trội tự thân là 1:50000 đến 1:100000.

**BỆNH SINH**, Thuốc tiêm mê làm phòng thích camo từ màng của hัว cơ tuctong của tế bào cơ, nó mang khuyết tật dự trữ ion này. Hậu quả là tăng đột ngột canxi của cơ tuctong. Các ion canxi hoạt hóa men ATP-aza của cơ, biến adenosin triphosphat (ATP) thành adenosin diphosphat, rồi phosphat và nhiệt năng. Cố có tình trạng ức chế tropamin, làm mất đồng bộ quá trình phosphoryl-hóa oxy-hóa, hoạt hóa men phosphorylaza kinase, và gia tăng quá trình tiêu glucose. Cơ có xuất hiện, cũng như những biến biến hóa học, dẫn tới kết quả sinh nhiệt.

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

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

**ĐIỀU TRỊ** Sốt cao ác tính là một cấp cứu nội

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

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

#### **Hội chứng dùng thuốc an thần ác tính (HOTAA)**

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

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

#### CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN NHIỆT ĐỘ THẤP

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

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

**HẠ THÂN NHIỆT BẤT NGỜ** Đây là một biến

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

Bất cứ khi nào một người bệnh có một nhiệt độ dưới mức này thì phải xác định thân nhiệt bằng một nhiệt kế lồng ấp hay một cấp nhiệt điện. Người ta đã thấy hạ thân nhiệt bất ngờ xảy ra ở người bệnh phù nề, thiếu năng tuyển yên, bệnh Addison, hạ đường huyết, bệnh mạch não, bệnh não Wernicke, nhồi máu cơ tim, xơ gan, viêm tụy, uống thuốc hay uống rượu. Chẳng hạn, không hiếm thấy trong một toa tàu vũ trụ trong một sân ga hoặc dưới gầm cầu một kè nát rượu với nhiệt độ trong khoảng  $85^{\circ}$  và  $90^{\circ}\text{F}$  ( $28.5$  và  $32.3^{\circ}\text{C}$ ) hoặc thấp hơn. Những nạn nhân này thường bị lạnh, xanh tái và, khi thân nhiệt quá thấp, có vẻ như đang chết cold, các cơ cứng lại. Những người bệnh có thân nhiệt dưới  $80^{\circ}\text{F}$  ( $26.7^{\circ}\text{C}$ ) thường là mất ý thức. Dòng từ thi co nhỏ, thở nồng và chậm nhịp tim và phản ứng hạ huyết áp. Thường có phù toàn thân. Khi thân nhiệt tụt xuống dưới  $77^{\circ}\text{F}$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ), người bệnh sẽ hôn mê, mất các phản xạ và mất đáp ứng của đồng tử. Các dữ kiện labo cho thấy chiều hướng cổ đặc máu, tăng nhẹ urê-huyết và nhiễm toan chuyển hóa. Nhiễm toan là do tăng acid lactic-máu, một phần là hiệu quả của giảm oxy-máu ngoại vi. Khi ở nhiệt độ lạnh, đường cong phân ly hemoglobin chuyển sang trái và giảm mức chuyển giao oxy cho các tổ chức tế bào ngoại vi. Ở một số người bệnh có hạ đường huyết, một số khác tăng đường huyết. Các thử nghiệm chức năng tuyển giáp có thể cho kết quả diễn hình của phù nề. Một số người bệnh thấy tăng amylaza huyết thanh, một số ít thấy viêm tụy lúc mổ tử thi. Diễn tiến đỡ bị nhiễu loạn do các hiện tượng run cơ và có thể thấy chậm nhịp tim hoặc rung nhĩ chậm và một sóng J đặc trưng (xuất hiện tại vị trí giáp nhau giữa phức hợp QRS với đoạn ST). Các kiểu loạn nhịp khác cũng thường thấy; rung thất thường là một diễn biến kết thúc. Tỷ lệ tử vong tăng gấp 5 lần ở người già trên 75 tuổi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Cuối cùng, các nỗ lực hồi sức phải tích cực và kéo dài mặc dù tiên lượng xấu, điều này trước hết liên quan đến tuổi cao và những bệnh có trước ghy thiểu năng ở những người bệnh này. Ở người trẻ, người ta đã ghi nhận một số trường hợp được cứu

thoát nổi tiếng, một thanh niên đã được cứu sống ngay cả sau khi nhiệt độ tụt xuống  $69^{\circ}\text{F}$  ( $20,6^{\circ}\text{C}$ ). Các nhà chức trách nhất trí rằng những nạn nhân hạ thân nhiệt không cần dấu hiệu sống (mất tím thu kéo dài) không được coi là đã chết chừng nào họ chưa được làm cho ám lại với  $96,8^{\circ}\text{F}$  ( $36^{\circ}\text{C}$ ) và tỏ ra không còn đáp ứng với các biện pháp hồi sức ở nhiệt độ đó.

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

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

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

2) Mang tính ức chế khi thân nhiệt sâu là  $95$  đến  $86^{\circ}\text{F}$  ( $35$  -  $30^{\circ}\text{C}$ ).

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

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

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

Những đáp ứng bù trú khác gồm nhịp tim chậm, tăng nhẹ huyết áp, và bắt đầu tăng nhiệt độ trực tiếp tiếp theo nhiệt độ giảm. Ở  $86^{\circ}\text{F}$  ( $30^{\circ}\text{C}$ ), thường có rung nhí.

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

#### Thương tổn cục bộ do lạnh

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

Khi mô tế bào băng giá thì các tinh thể nước đã hình thành và đồng thời các chất hòa tan trong dịch cặn dư trở nên đậm đặc. Trong quá trình băng giá chậm thì sự hư hại thể chất lên tới cực điểm. Các tinh thể nước đã có kích thước lớn hơn nhiều lần kích thước lỗ hổng tế bào được hình thành nhưng chỉ trong các khoảng ngoài tế bào mà thôi. Những tinh thể nước đã lớn có thể xuất hiện giữa các tế bào trong các mô mềm mà không gây ra thương tổn không thể hồi phục cũng như ti lệ phản trram nước đông băng không vượt quá một lượng nguy hiểm. Một nguyên nhân quan trọng làm thương tổn các tế bào sống trong khi băng giá và băng tan có vẻ là các dung dịch mẫn xuất hiện trong lúc hình thành

và tan nước đá; những đổi thay trong ti lệ các thành phần lipit và phospholipit trong màng tế bào cũng có tầm quan trọng to lớn.

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

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

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

Tê cổng làm cảm giác trái ngược với chân đầm nước là vì các mạch máu có thể bị thương tổn nặng và không thể chữa được, tuần hoàn máu ngừng lại và thành mạch ở vùng mô sẽ cũng bị tắc do các tế bào ngưng tập gây nghẽn mạch. Thương tổn da thể hiện một phần ở chỗ vách bì - biểu bì tách ra. Lúc đầu cục nghẽn nội quản có thể hồi phục. Tuy vậy, dần dần, các hồng cầu vón lại trong lòng huyết quản nơi các mô tế bào tổn thương mất tính đồng nhất hình thái của chúng mà biến thành một thời đồng nhất. Trong một số trường hợp, chủ không phải tất cả, các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy hiện tượng ngừng tập tế bào trong lòng mạch do thương tổn sẽ cổng gây ra phần nhiều có thể được phục hồi và sự tuần lưu vi tuần hoàn được cải thiện nếu truyền tĩnh mạch dextran có trọng lượng phân tử thấp sau khi mới bị tổn thương, song các dữ kiện này còn chưa được thuyết phục ở người không may là các mô tế bào thường bị xem thường và trở nên ngâm đầm khi hết tế cổng và nếu như vậy thì phương pháp làm cho ấm là không quan trọng. Phương pháp làm cho ấm là một đề tài gây nhiều tranh cãi. Hình như điều hợp lý nhất là làm ấm trung tâm thể nhiệt trước khi xử lý cục bộ nơi té cổng. Tiếp theo việc phục hồi trung tâm nhiệt trở về bình thường, nên bắt đầu làm ấm chỉ té cổng trong nước 50 tới 59°F (10 - 15°C) sau đó cứ 5 phút lại tăng thêm 9°F (5°C) nữa cho tới khi đạt tối đa là 104°F (40°C). Một khi té cổng đã được làm cho ấm rồi, phải tiến hành điều trị bão hòa bằng cách nghỉ tại giường đặt bộ phận tổn thương ở vị trí cao hơn, tiêm biến đổi tố uốn ván và dùng kháng sinh nếu có nhiễm trùng; dẫn lưu sờm các mủ nodule; rửa hàng ngày bằng chlorhexidin hoặc một chế phẩm có iốt và súc tiến hành trị liệu vật lý. Phải nghiêm cẩn dùng rau và thuốc lá. Giảm phẫu cắt cụt và tái tạo chỉ thường là không cần thiết. Thủ thuật cắt bỏ dây thần kinh giao cảm cục bộ tiến hành 24 đến 48 giờ sau khi hết té cổng tỏ ra ít có giá trị trong trường hợp té cổng cấp mực dầu nó có ngăn ngừa được một vài biến chứng muộn và ngăn ngừa những đợt tái phát thương tổn do lạnh ở những người bị lạnh trở lại. Tác dụng của thủ thuật cắt bỏ dây thần kinh giao cảm cục bộ là ở chỗ hủy bỏ được tình trạng co thắt dai dẳng phục hồi được tri giác lạnh. Tiêm reserpine vào trong động mạch có tác dụng tương tự như cắt bỏ dây thần kinh giao cảm.

Một số người bệnh té cổng có di chứng như hay vã mồ hôi, đau lạnh bàn chân, cảm giác té buốt, sắc

da bất thường và đau các khớp. Các triệu chứng này thường nặng hơn về mùa đông và xuất hiện sau khi bị nhiễm lạnh. Những người bệnh này còn hay có biểu hiện móng tay không bình thường, da mất màu sắc và nhiễm sắc tố, tăng tiết mồ hôi và chụp roentgen - thấy rõ xương và các khuyết tật nang gần các khớp. Những biến tượng dị thường này có nhiều hướng nhẹ hơn ở người bệnh đã được phòng bổ giao cảm. Phần lớn các thương tổn do lạnh đều có thể ngăn ngừa được bằng cách ra trời lạnh từ từ cũng như mặc dù ấm khi thời tiết băng giá.

## 9. RÉT RUN VÀ SỐT

Ngoài các bệnh dinh dưỡng trực tiếp đến các trung tâm điều nhiệt của não, như các u não, xuất huyết não hoặc nghẽn mạch não, hoặc trúng nóng, có các trạng thái bệnh lý sau đây có thể kèm theo:

1. Tất cả bệnh nhiễm trùng-bất kể nguyên nhân là vi khuẩn, rickettsia, chlamydia, virus hay ký sinh vật đều có thể gây sốt.
2. Chấn thương cơ học nghĩa là một thương tổn vùi dập thường gây sốt kéo dài 1 đến 2 ngày. Tuy vậy, còn có biến chứng thường gặp là nhiễm trùng.
3. Nhiễm bệnh ác tính thấy có kèm sốt - trong phần lớn các trường hợp, sốt ở người bệnh ung thư có liên quan đến tắc hoặc nhiễm trùng do u gây ra, tuy vậy, trong một số u não, sốt có thể do chính bản thân khối u gây ra, đặc biệt khi có di căn tới gan. Các bệnh u có kèm sốt gồm u thận dạng mô thượng thận, carcinoma tụy, phổi, xương và u gan. Trong các u của hệ liên vông nội mô, gồm bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, hạch cửa sổ và bệnh tăng số chức bao ác tính thể sốt có thể là một trong các biểu hiện sớm của bệnh. Chất gây nội sinh interleukin-1 (CNSIL-1) do các u này sản xuất ra chính là tác nhân gây sốt.
4. Các bệnh của hệ tạo máu, như các đợt tan máu cấp diễn có thể có đặc điểm sốt cao.
5. Các tai biến mạch máu, bất luận mức độ nào, như nhồi máu cơ tim, phổi, não hau như bao giờ cũng gây sốt.
6. Các bệnh do các cơ chế miễn dịch thường là có sốt. Các bệnh này gây các bệnh mổ liên kết, sốt do dùng thuốc, và sốt do các dị thường miễn dịch khác.
7. Một số bệnh chuyển hóa cấp tính như bệnh gút, nhiễm porphyrin, tăng acid triglycerid-máu. Bệnh Fabre, và những đợt vướng phái của bệnh Addison

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

## CÁC TRIỆU CHỨNG ĐI KÈM VỚI SỐT

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

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

**Herpes** Cái gọi là nỗi mun giáp có sốt là do hoạt hóa một bệnh nhiễm trùng tiềm tàng do viirus herpes bằng những đợt tăng nhiệt độ. Vì những liều không rõ, sốt giáp mỗi thường thấy trong các bệnh nhiễm trùng do phế cầu, liên cầu, sốt rét, nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu và các bệnh do rickettsia song hiếm gặp trong viêm phổi do mycoplasma, lao, bệnh do brucella, đậu mùa và thương hàn.

**Máu sáng** Triệu chứng này có thể do tăng thân nhiệt và đặc biệt thường gặp ở những người nghiên cứu, bệnh mạch máu não hoặc người già.

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

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

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

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

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

**XỬ LÝ SỐT** Sốt thông thường ít gây tác hại, không gây khó chịu nhiều và lại có thể có lợi đối với các cơ chế phòng vệ của vật chủ, cho nên dùng thuốc hạ nhiệt không phải là điều cốt yếu giúp cho người bệnh dễ chịu và lại có thể gây nhiều đối với hiệu quả của một tác nhân trị liệu đặc hiệu hoặc đối với diễn biến tự nhiên của bệnh. Tuy vậy, có những tình huống trong đó việc giảm thân nhiệt lại có một tầm quan trọng sống còn ví dụ trung nóng, sốt cao sau mổ, hôn mê do sốt cao, các cơn co giật hoặc sốc có kèm sốt và suy tim. Trong các điều kiện như vậy, việc làm giảm thân nhiệt được chỉ định. Dùng khăn chườm lạnh để hạ thấp thân nhiệt là các biện pháp rất hữu hiệu. Hoặc sưởi lên người bằng dung dịch mặn để lạnh hay đặt các khăn lạnh lên trán, lên mình. Xoa cần không có lợi là vì cần có mùi cay khiến một số người bệnh khó chịu. Nếu vừa sốt cao vừa co mạch ngoài da, như trong trường hợp trung nóng hay sốt cao sau mổ, thì nên phun hơi nước chườm lạnh để dẫn máu ra ngoài vì nó bị lạnh. Ngâm người bệnh ngày lặp tức vào một bồn nước là phải được xem là một biện pháp cấp cứu trong trường hợp trung nóng nếu thân nhiệt lên quá  $108^{\circ}\text{F}$  ( $42.2^{\circ}\text{C}$ ). Nếu có điều kiện, dùng các khăn chườm lạnh tốt hơn ngâm vào bồn nước là trong hầu hết các trường hợp.

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

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

## NHỮNG VẤN ĐỀ CHẨN ĐOÁN TRONG SỐT CAO

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

### Các định nghĩa về sốt

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

Trong sốt giản cách, nhiệt độ tự xuống bình thường mỗi ngày, khi nhiệt độ biến thiên rất rộng giữa cao điểm và điểm thấp nhất thì gọi là sốt lao hay sốt rêu. Sốt giản cách là nét đặc trưng trong các bệnh nhiễm trùng sinh mù, đặc biệt là các abscess, các u tế bào lympho và lao kế.

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

Nét đặc trưng của sốt kéo dài là nhiệt độ cao dài dằng mà ban ngày không có biến thiên đáng kể. Diễn hình là sốt trong bệnh thường hàn hay bệnh sốt do rickettsia không được điều trị.

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

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

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

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

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

**Dịch tễ học của sốt** Chẩn đoán bệnh có sốt cần nem xét hỏi cảnh dịch tễ học. Chẳng hạn, một bệnh có sốt cấp tính tại đông nam châu Á hoặc châu Phi thi có thể do một trong các virus arbo- hoặc sốt rét; ở một học sinh trung học tại Hoa Kỳ, sốt có thể do bệnh nhiễm trùng tăng tể bão đơn nhân hoặc một số bệnh nhiễm virus khác; và ở một cụ già tắm nước tuối sau khi cắt bỏ tuyến tiền liệt thi có thể là một chi báo nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng vết thương, nhồi máu phổi hoặc viêm phổi do sặc. Ở trẻ em, các bệnh nhiễm trùng chắc là gây sốt kéo dài nhiều hơn người lớn. Tương tự, những người du lịch trở về sau những chuyến đi ra nước ngoài ngắn ngày thi chắc chắn là mắc những bệnh có sốt do các bệnh bản địa nơi mình ở hơn là bệnh ở nước đã đến thăm. Những người bệnh có các cơ chế phòng vệ đã bị giảm sút do ung thư, do dùng các thuốc

gây độc tố bão hay corticoid hoặc do thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải thi chắc là mắc các bệnh nhiễm trùng không thường gặp là một nguyên nhân gây sốt nhiều hơn những người bình thường.

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

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

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

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

1. Khởi phát đột ngột
2. Sốt cao, nghĩa là 102 đến 105°F (38,9 đến 40°C), có hay không có rét run.
3. Các triệu chứng hô hấp như viêm họng, sổ mũi, ho
4. Khô chua, đau cổ hoặc khớp, số ánh sáng, đau khi chớp mắt, đau đầu
5. Buồn nôn, nôn hoặc ỉa lỏng
6. Các hạch lympho hoặc lách to ra cấp tính.
7. Các dấu hiệu vùng não, có kèm hay không tăng tể bão trong dịch não tủy
8. Bạch cầu tăng lên 12.000 hoặc dưới 5.000 trong một milimet khối.

### 9. Dài khó, dài nhiều lần và đau mang sườn.

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

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

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

**Các bệnh kèm sốt kéo dài** Một số vấn đề nan giải trong y học gặp trong các trường hợp sốt kéo dài mà chẩn đoán vẫn mở một hóng tuôn thênh chí hàng tháng. Tuy vậy, tình trạng bản chất thực của bệnh thường tự nó đặc 10, vì một bệnh gây thương tổn dù làm tăng nhiệt độ tới  $101^{\circ}\text{F}$  ( $38,3^{\circ}\text{C}$ ) hoặc cao hơn trong nhiều tuần thường không thuyền giảm ít khi không để lại một dấu mồi nào đó như là bản chất của nó. Việc làm sáng rõ các vấn đề thuộc loại này đòi hỏi ứng dụng khảo sát tất cả các kỹ thuật chẩn đoán - hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng toàn diện và thận trọng sử dụng các xét nghiệm labo và các kỹ thuật hiện hành.

**SỐT KHÔNG RỘ NGUYÊN NHÂN** Ở một số người, sốt trở thành dấu hiệu hoặc triệu chứng áp đảo của bệnh, và khi nguyên nhân không phát hiện được thì nó được định nghĩa là sốt không rõ nguyên nhân (SKRNN). Chỉ nên dùng thuật ngữ này cho những người bệnh có nhiệt độ cao [ $> 101^{\circ}\text{F}$  ( $38,3^{\circ}\text{C}$ )] trong một thời gian dài (ít nhất 2 tuần, thường là 3 tuần) mà vẫn chưa chẩn đoán ra bệnh

sau nhất 1 tuần ra sức tìm kiếm. Tiêu chuẩn chặt chẽ này loại trừ khả năng trù chẩn đoán này ở những người mắc các bệnh thường gặp do vi khuẩn hay virus, những người mà chẩn đoán đã rõ và sốt là do xuất hiện theo trình tự của những bệnh không liên quan đến bệnh cần. Một số ví dụ là một bệnh nhân có sốt sau nhồi máu cơ tim, lúc này xuất hiện viêm tắc tĩnh mạch có kèm sốt hoặc tắc mạch phổi rải rác, cũng là một bệnh có sốt. Có nhiều lầm lẫn trong y văn vì các nguyên nhân gây SKRNN là do không xác định được tiêu chuẩn để phân loại các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân.

### NHỮNG BỆNH GÂY SỐT KÉO DÀI

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

**Nhiễm trùng** Các bệnh nhiễm trùng hiện nay chiếm một vị trí, trong số các nguyên nhân gây sốt kéo dài, không còn là ưu thế so với trước kia vì trong thực hành y khoa người ta thường dùng các thuốc kháng sinh cho bất cứ bệnh nhân nào bị sốt kéo dài quá vài ngày. Hậu quả là, nhiều bệnh nhiễm trùng đã bị loại trừ do ít hay nhiều đã dùng "liệu pháp mở" mà không xác định được chính xác bản chất hoặc vị trí của chúng. Vào những năm 1950, những người mắc các bệnh nhiễm trùng chiếm khoảng 40 phần trăm số bệnh nhân SKRNN, song trong những 10 tương tự sau thập kỷ sau những năm 1970 thì tỉ lệ này đã tụt xuống còn 32 phần trăm, trong khi đó các bệnh ung thư đã tăng lên từ 20 đến 33 phần trăm. Nhiều bệnh trong số này tương đối không bị loại trừ nhanh chóng do các cơ chế phòng vệ của vật chủ (nguồn là các bệnh nhiễm trùng sinh mủ cục bộ hoặc các bệnh nhiễm trùng nội tạng) nếu bệnh tiến triển慢 tính hay bùng phát.

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

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

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

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

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

sốt nhưng không có bộ nhiễm.

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

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

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

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

#### Tóm tắt

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

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

- 
- |   |   |
|---|---|
| <p>I. Các bệnh nhiễm trùng</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Nhiễm trùng có u hạt<ul style="list-style-type: none"><li>1. Lao</li><li>2. Nhiễm nấm vị trí sâu</li><li>3. Nhiễm trùng do Mycobacteria không điển hình</li></ul></li><li>B. Nhiễm trùng sinh mù<ul style="list-style-type: none"><li>1. Nhiễm trùng phần trên ổ bụng<ul style="list-style-type: none"><li>a. Viêm túi mật (sỏi), mủ túi mật</li><li>b. Viêm màng quản</li><li>c. Apse gan</li><li>d. Túi apse nhỏ</li><li>e. Apse dưới cổ hoành</li><li>f. Apse lách</li></ul></li><li>2. Nhiễm trùng phần dưới ổ bụng<ul style="list-style-type: none"><li>a. Viêm túi cùng (<math>\pm</math> apse)</li><li>b. Viêm ruột thừa</li></ul></li><li>3. Bệnh viêm chậu nhỏ</li><li>4. Nhiễm trùng đường tiết niệu<ul style="list-style-type: none"><li>a. Viêm thận - bể thận (hiếm)</li><li>b. Apse trong thận</li><li>c. Apse quanh thận</li><li>d. Tắc niệu quản</li><li>e. Apse tuyến tiền liệt</li></ul></li><li>5. Viêm xoang</li><li>6. Viêm tủy sống</li></ul></li><li>C. Nhiễm trùng trong lồng mạch<ul style="list-style-type: none"><li>1. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn</li><li>2. Do đột đờ thông nội mạch</li></ul></li><li>D. Vi khuẩn huyết không rõ ổ sơ phát<ul style="list-style-type: none"><li>1. Nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu</li><li>2. Nhiễm khuẩn huyết do lậu cầu</li><li>3. Nhiễm phyoutu khan</li><li>4. Do <i>Escherichia coli</i></li><li>5. Do <i>Brucella</i></li><li>6. Vi khuẩn huyết thè <i>Coli</i> ở người và gan</li></ul></li><li>E. Nhiễm trùng do virus, rickettsia và chlamydia<ul style="list-style-type: none"><li>1. Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn</li><li>2. Bệnh do virus tế bào không lõi</li><li>3. Viêm gan</li><li>4. Các bệnh do virus Coxsackie nhóm B</li><li>5. Sốt Q (kết hợp với viêm nội tâm mạc)</li><li>6. Bệnh virus vẹt</li></ul></li><li>F. Các bệnh do ký sinh vật<ul style="list-style-type: none"><li>1. Amip</li><li>2. Sốt rét</li><li>3. Giun xoắn</li></ul></li><li>G. Nhiễm trùng do xoắn khuẩn<ul style="list-style-type: none"><li>1. <i>Leptospira</i></li><li>2. Sốt tái phát</li></ul></li><li>II. Tán sản</li><li>A. U rắn (khu trú)<ul style="list-style-type: none"><li>1. Thận</li><li>2. Phổi</li><li>3. Tuy</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>4. Gan</li><li>5. Ruột kết</li><li>6. U nhầy tâm nhĩ</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>B. Dị cảm<ul style="list-style-type: none"><li>1. Tú đường tiêu hóa</li><li>2. Tú phổi, thận, xương cổ tử cung, buồng trứng</li><li>3. U hắc tố</li><li>4. Sarcoma</li></ul></li><li>C. U của hệ liên vông nội mô<ul style="list-style-type: none"><li>1. Bệnh Hodgkin</li><li>2. U lympho không phải Hodgkin</li><li>3. U tổ chức bào ác tính</li><li>4. Bệnh hạch bạch huyết miễn dịch</li><li>5. U hạt dạng u lympho</li><li>6. Hội chứng u hạch huyết da niêm mạc</li></ul></li><li>III. Bệnh của mô liên kết<ul style="list-style-type: none"><li>A. Bệnh thấp</li><li>B. Lupus ban đỏ hệ thống</li><li>C. Viêm khớp dạng thấp (đặc biệt, bệnh Still)</li><li>D. Viêm động mạch tế bào không lõi</li><li>E. Viêm mạch máu quá mẫn</li><li>F. Viêm nút quanh động mạch</li><li>G. Bệnh u hạt Wegener</li><li>H. Viêm toàn bộ động mạch chủ</li></ul></li><li>IV. Các bệnh u hạt<ul style="list-style-type: none"><li>A. Bệnh Crohn (viêm ruột non cục bộ).</li><li>B. Viêm gan u hạt</li><li>C. Bệnh sarcoid</li><li>D. Hồng ban nứt.</li></ul></li><li>V. Các bệnh khác<ul style="list-style-type: none"><li>A. Sốt do thuốc</li><li>B. Tắc mạch phổi</li><li>C. Viêm tuyến giáp</li><li>D. Các tình trạng tan máu</li><li>E. U máu</li><li>F. Phình mạch</li><li>G. Bệnh Whipple</li></ul></li><li>VI. Các bệnh chuyển hóa và di truyền<ul style="list-style-type: none"><li>A. Sốt Dịu Trung Hải có tính chất gia đình</li><li>B. Tăng triglycerid và tăng cholesterol-máu</li><li>C. Bệnh Fabry</li></ul></li><li>VII. Sốt do nguyên nhân tâm lý<ul style="list-style-type: none"><li>A. Tăng nhiệt theo thói quen</li><li>B. Sốt giả tạo</li></ul></li><li>VIII. Sốt chu kỳ (giảm bạch cầu trung tính chu kỳ)</li><li>IX. Rối loạn điều hòa nhiệt</li><li>X. Không được chẩn đoán<ul style="list-style-type: none"><li>A. Khoa<ul style="list-style-type: none"><li>1. Không điều trị</li><li>2. Dùng kháng sinh</li><li>3. Dùng thuốc chống viêm</li></ul></li><li>B. Hồi quy<ul style="list-style-type: none"><li>1. Dùng steroid</li></ul></li></ul></li></ul> |
|---|---|
-

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

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

**TĂNG TỐ CHỨC BÀO ÁC TÌNH** Đây là một bệnh thâm nhiễm hiếm gặp thứ phát sau tăng sản ác tính tế bào Langerhans ngoài da. Tiền lượng xấu nếu có sốt, gầy, hạch lympho nổi khắp nơi, và gan lách to. Tuy xương, phổi và da cũng có thể dính lây đến biến mau lẹ của bệnh này. Bệnh có xu hướng thiếu hồng cầu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu hoặc kết hợp cả ba. Mô sinh thiết thường có giá trị chẩn đoán rất khắt khe, song cần trả lời là bệnh có sốt diệu kiết mau lẹ, tăng sinh tế bào liên vông nội mô nguyên thủy ác tính với ưu thế là tổ chức bào và tăng thực bào hồng cầu.

**BỆNH BẠCH CẦU** Người ta thường tìm bệnh bạch cầu với một bệnh nhiễm trùng cấp tính lúc khởi phát. Bệnh bạch cầu cấp hàn như bao giờ cũng có sốt, đôi khi sốt tới  $105^{\circ}\text{F}$  ( $40,6^{\circ}\text{C}$ ). Chẩn đoán chìm chủ yếu là vì không thấy nguyên bào trong máu hay trong tủy xương. Tuy vậy, người bệnh thường là thiếu máu, và giảm bạch cầu và thường được dân một nhán hiệu là tiền bạch cầu cấp. Bệnh bạch cầu mạn thể lympho hoặc thể bạch cầu hạt có thể mang nét đặc trưng là sốt, nhưng sốt như vậy thường đồng thời có nhiễm trùng. Vì có những thay đổi điển hình trong bạch cầu trong máu lưu hành, nên sốt thường không phải là yếu tố để chẩn đoán. Trước khi đoán

chắc rằng sốt ở một người bệnh bạch cầu là do loạn tăng máu thì phải loại trừ nhiễm trùng bằng các xét nghiệm thích hợp và lấy máu, và phải thử tiến hành điều trị vì khuẩn gây bệnh nào là "chắc đáng nhất".

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

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

#### Các bệnh mờ liên kết

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

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

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

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

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

#### Các bệnh u hạt

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

**VIÊM RUỘT NON CỤC BỘ**: Các thương tổn viêm của ruột kết và ruột non ít khi hiện diện trong SKRNN, song đôi khi người bệnh chỉ thấy sốt, đau bụng, tùng đợt là lỏng hồi quy, hoặc những thay đổi tế nhị trong tập quán đại tiện chỉ ra có tắc ruột mức độ nhẹ và có thể là do viêm ruột non cục bộ,

Tương tự, bệnh Whipple có thể có biểu hiện sốt, mà không có viêm khớp hay rối loạn hấp thu.

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

#### Những nguyên nhân khác gây sốt

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

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

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

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

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

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

#### SỐT ĐỊA TRUNG HẢI CÓ TÍNH CHẤT GIA ĐÌNH (xem chương 27)

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

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

#### Sốt do nguyên nhân tâm lý

**TĂNG NHIỆT THEO THÓI QUEN** Không hiếm có một người bệnh, trong khi không có vẻ mắc một bệnh cấp tính, lại thấy tăng thân nhiệt trên mức "bình thường", nghĩa là từ 99,0 đến 100,5°F (37,2 đến 38°C). Sốt nhẹ dai dẳng có thể là một biểu hiện của một bệnh nặng, hoặc nó có thể là một vấn

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

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

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

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

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

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

### CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN SỐT KHÔNG RỖ NGUYÊN NHÂN

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

**Bệnh sử:** Hỏi kỹ bệnh sử và trình tự thời gian xuất hiện các triệu chứng có thể cung cấp những dấu hiệu quan trọng. Những nơi cư trú gần đây, việc tiếp xúc với các súc vật hay chim muông nuôi trong nhà hay hoang dại trước khi mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính phụ bệnh là chảy, hay mệt nhọc và tiếp

xúc với những người mắc bệnh lao chẳng hạn có thể cung cấp các dấu hiệu của một bệnh nhiễm trùng. Các triệu chứng cục bộ có thể là một chỉ dẫn đối với một số hệ thống cơ quan mắc bệnh. Điều quan trọng là phải hỏi đi hỏi lại người bệnh. Hết thảy các sự kiện có liên quan trọng trong bệnh sẽ chỉ có thể định đưa ra ảnh sáng chung nào đã nhiều lần đàm thoại với người bệnh.

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

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

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

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

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

mắc nhiễm trùng.

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

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

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

#### Các kỹ thuật hiện hình

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

**CHỤP SIÊU ÂM** Kỹ thuật này đã trở nên thịnh hành để phát hiện các thương tổn u trong ổ bụng,

ở thận, sau phúc mạc hoặc trong tiêu khung. Đầu còn nhiều kết quả dương tính giả và âm tính giả, song kỹ thuật này vẫn được thịnh hành và nếu sau này được cải tiến thêm sẽ cung cấp các kết quả thăm dò sàng lọc về các khối u tưởng đối rẻ và không nguy hại. Có thể đây là kỹ thuật hàng đầu làm hiện hình túi mật và hệ đường mật.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Điều trị thử** Người ta thường điều trị bằng kháng sinh cho những người bệnh sốt không rõ nguyên nhân. Thỉnh thoảng kiểu "thiên xạ" này cũng tỏ ra hiệu quả, song nói chung liệu pháp mù hổ nhiều hơn lợi. Những hậu quả bất lợi gồm độc tính của thuốc, nhiễm khuẩn bởi nhiễm do các vi khuẩn gây bệnh nhàn thuốc và ảnh hưởng đến chẩn đoán chính xác bằng nuôi cấy. Hơn nữa, một diễn biến giảm nhiệt độ không phải do điều trị thì lại được nhận định như một đáp ứng của điều trị, mà kết luận rằng một bệnh nhiễm trùng đang tồn tại. Nếu muốn điều trị thử thì phương pháp đó phải hết sức đặc biệt. Ví dụ *isoniazid* và *ethambutol* hoặc *rifampin* để điều trị lao, *aspirin* đối với bệnh thấp; *metronidazole* cho bệnh viêm gan do amip; *penicillin* và *gentamycin* cho bệnh viêm nội tạng mạc nhiễm cầu trùng ruột; và *chloramphenicol* cho vi khuẩn huyết do *Salmonella*, có tương đối ít điều trị thử bằng kháng sinh sẽ mang lại kết quả; điều trị thử bằng aspirin, các thuốc chống viêm không phải steroid, và các steroid thi-

chắc có hiệu quả hơn, song dùng các thuốc này phải thận trọng và chỉ nên dùng cho những người biết chắc là mắc bệnh mổ liên kết và phải cố gắng loại trừ dùt thoát các bệnh u hạch, nhiễm trùng và ung thư.

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

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

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

### Mục 3. Các thay đổi chức năng hệ thần kinh

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

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

Các nhận xét đó trở nên phức tạp hơn do có khó khăn trong việc phân biệt các bệnh nhân thần kinh với các bệnh tâm thần. Nói chung nhà thần kinh học đã định nghĩa bệnh của hệ thần kinh là loại gây ra một tổn thương giải phẫu nhìn thấy hoặc xác định được về mặt sinh hóa. Tuy nhiên, hiện nay người ta thấy nhân là nhiều bệnh thần kinh nguyên phát có các biểu hiện lâm sàng trầm trọng nhưng không chứng minh được sự bất thường về mặt giải phẫu bệnh thần kinh hoặc sinh hóa thần kinh, kể cả nghiên cứu kỹ bằng các kỹ thuật hiện đại nhất về sinh học thần kinh. Các bệnh loạn trương lực có biến dạng, vẹo cổ co cứng, loạn vận động muộn, hội chứng Gilles de la Tourette's chẳng hạn được coi là bệnh thần kinh nhưng vẫn chưa có thông báo nào về một

cấu trúc bất thường cụ thể nào cả. Khả năng các bệnh đó phát sinh do bất thường trong việc giải phóng chất dẫn truyền thần kinh hoặc trong chức năng tiếp nhận thường được xem như có thể đúng vì các bệnh đó phần nào đáp ứng được với các thuốc thần kinh được lý. Đối với các bệnh khác vốn vẫn được thầy thuốc tâm thần điều trị, đặc biệt là các bệnh loạn tâm thần kinh như tâm thần phân liệt và thao cuồng-trầm cảm, những bằng chứng chống chất dựa trên phân tích dì truyền, sự đáp ứng với các chất hoạt hóa thần kinh và các tài liệu về bất thường nội tiết thần kinh - sinh hóa làm cho ta nghĩ rằng cả các bệnh này cũng đều là rối loạn nguyên phát của chức năng hệ thần kinh. Kết luận này còn được chứng minh thêm bằng các nhận xét là các triệu chứng loạn tâm thần tương tự có thể quan sát thấy trên các bệnh nhân có tổn thương phát hiện được ở hệ thần kinh (cơ động kinh mạn tính thủy thai dương, u não) hoặc sau khi cho dùng một vài thứ thuốc như acid tynergie hoặc amphetamine.

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

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

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

### PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG THẦN KINH HỌC

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

Xác định "tồn thương ở đâu" là thực hiện việc giới hạn số lượng nguyên nhân có thể trong một chủng mục phạm vi xử lý được. Thêm vào đó, phương thức này giờ cho ta không mắc sai lầm thực sự nghiêm trọng. Từ các triệu chứng chống mặt tái diễn, nhín đôi và rung giật nhau cầu không nên đặt thành chủ trả lời (nguyên nhân) là "bệnh xơ cứng rải rác" mà phải nói tới khu trú "hàm não" hoặc "chỗ nắp"; rồi không được bỏ sót dị dạng động tĩnh mạch ở thân não chỉ vì không xét tới chẩn đoán này. Sự phối hợp viêm màng não với liệt cứng và thất điệu hai chi không nên ghi nhỏ là "xơ cứng rải rác"; rồi đến giang mai bệ thần kinh trung ương và thiếu hụt vitamin B12 (cả hai bệnh này đều có thể chữa được) cũng không được bỏ qua.

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

**Bệnh sử thần kinh.** Trong khi đánh giá về mặt thần kinh ở một bệnh nhân cần dẫn chứng tư liệu và diễn giải về một loạt các hiện tượng lâm sàng bất thường khó hiểu. Việc phân tích trả lời nên khôn khéo vì các triệu chứng và dấu hiệu tương tự có thể gặp ở mọi bệnh nhân mắc bệnh bất kỳ. Có một số

nguyên tắc chung liên quan tới việc lập một bệnh sử thần kinh dày dặn rất quan trọng đối với người thầy thuốc dù là da khoa hay chuyên khoa. Sự chú ý cẩn thận tới sự mô tả các triệu chứng theo như bệnh nhân cảm thấy và được gia đình hoặc bạn bè của bệnh nhân chứng minh, trong nhiều trường hợp, cho phép khu trú chính xác và xác định nguyên nhân khá nghỉ về các điều bệnh nhân than vãn kể cả trước khi thăm khám bệnh nhân. Có hai nguyên tắc cần tuân theo. Một là, đối với mỗi bệnh phải truy tìm đến cùng (trước khi khám) để xác định xem tồn thương có thể ở đâu hoặc già, quan trọng hơn, đặt một loại câu hỏi cần được giải đáp qua thăm khám. Một bệnh nhân kêu yếu tay phải. Có những đặc điểm gì kèm theo? Các yếu tố đó vào lúc chải đầu hay lúc xoay mồ nắp hộp? Hai là, trong thần kinh học, nhiều bệnh nhân có tồn thương giải phẫu giải hạn, các triệu chứng kết hợp đơn lẻ có thể là chủ yếu. Một bệnh nhân liệt nhẹ nửa người phải không kèm theo rối loạn ngôn ngữ có thể có một tồn thương (và có thể cả nguyên nhân) khác với một bệnh nhân liệt nhẹ nửa người phải và thất ngôn. Nhiều yếu tố quan trọng hỗ trợ nhiều cho việc xác định bản chất của bệnh thần kinh bao gồm:

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

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

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

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

3. *Phản xác định bệnh từ qua người thân cốt* Cố thêm thông tin của gia đình, bạn bè hay người chung kiến để xác nhận hoặc mở rộng hơn điều mô tả của bệnh nhân thường là hữu ích. Mất trí nhớ, nhận cách biến đổi, nghiên thuốc, uống rượu quá nhiều và các yếu tố khác có thể làm suy giảm trầm trọng khả năng bệnh nhân mô tả chính xác các cảm nhận chủ quan của họ hoặc ngăn trở họ hoàn toàn rời mò và thẳng thắn đối với các yếu tố liên quan đến bệnh态. Cần tìm hiểu chi tiết về phía bệnh nhân và gia đình để xác định hoàn cảnh thực sự của các lời kể mất ý thức vì có thể do ngủ hoặc do động

kinh. Nhận biết được các biểu hiện chủ yếu của trầm cảm và lo âu đã che phủ hoặc tõ đậm phong cách của bệnh nhân thường là điều quan trọng. Không tìm thấy các yếu tố ẩn này khi nó xen kẽ vào cách thể hiện của bệnh nhân có thể dẫn tới việc diễn giải không đúng cho rằng nhiều điều than vãn hiện thời là do bệnh lý cấu trúc của não.

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

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

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

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

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

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

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

quang tuyến không. Các bệnh nhân vốn đã có bệnh ác tính có thể thấy biểu hiện biến chứng thần kinh bất ngờ và bất thường.

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

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

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

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

sem có thiếu sót về trí nhớ, tư duy rời rạc, những ý tưởng đang chi phối, đặc điểm khi sắc và vẻ bên ngoài, nhầm lẫn do thất ngôn, vẫn đề vận ngôn, mất sáng suốt và phân đoán. Nếu thấy có bất thường sẽ tiến hành phân tích kỹ theo quy định đối với các chức năng này theo gợi ý trong các chương 11, 22 và 24. Sau đó chức năng của từng dây thần kinh số não sẽ được kiểm tra lần lượt, bắt đầu từ khuỷu giác (xem các chương 13, 14, 19 và 352). Khám hệ vận động bao gồm đánh giá cơ lực của từng nhóm cơ chính, phát hiện teo cơ và giật sợi cơ, xác định trung lực cơ trong các nghiệm pháp bị động, tìm dấu hiệu co cứng, căng cứng hoặc giảm trương lực (như nêu trong chương 15). Tốc độ và điều phối các chi cũng được đánh giá. Tiếp đó, đánh giá các u thể thường thấy, thể dùng và dùng đi (chương 16). Khám phản xạ gần xương để phát hiện đáp ứng hoặc giảm (hoặc mất) hoặc mất cân đối giữa bên phải với bên trái hoặc giữa các chi trên với các chi dưới. Phản xạ da bụng và da bàn chân được đánh giá tiếp theo. Cảm giác sờ, đau, rung và tư thế khớp được kiểm tra lúc khám cuối cùng (xem chương 18). Chỉ tiến hành khám thần kinh chỉ tiết như vậy nếu có triệu chứng rối loạn hoạt động của hệ thần kinh. Nếu không thấy có triệu chứng nào chỉ cần khám toàn bộ bao gồm đánh giá đồng tử, vận động nhãn cầu, dây mắt, vận động mắt, ngôn ngữ, cơ lực các chi, phản xạ gần xương và da bàn chân, dùng đi. Như vậy tất cả có thể hoàn thành trong vòng 3 đến 5 phút. Các kết quả, dù chỉ khám nhanh đều phải được ghi chép trong bệnh án của các bệnh nhân để tham khảo sau này. Có hai điểm bổ sung cho thăm khám là những nhận xét có giá trị. Một là, trong ghi chép bệnh án của thầy thuốc cần mô tả các điều quan sát thấy hơn là áp dụng một thuật ngữ y học đơn điệu (ví dụ, nói "bệnh nhân kêu bị trà xát ở vùng ức" hơn là "bị ứ ra"). Hai là, nếu hiện tượng bệnh lý nổi rõ khi bệnh nhân làm động tác nào đó, hãy bảo bệnh nhân làm lại động tác đó ngay tại chỗ. Nếu bệnh nhân thấy chướng vùng khi giở tay phải lên và quay đầu về bên trái, hãy bảo bệnh nhân làm lại như vậy. Nếu bệnh nhân thấy đau sau khi di chuyển, hãy bảo bệnh nhân chứng minh điều đó và khám lại bệnh nhân.

Kinh nghiệm cho thấy khám thần kinh có thể thấy bình thường ngay cả ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh trầm trọng như trong bệnh gây co giật hoặc ngất. Hoặc giả bệnh nhân có thể tới trong lúc

bồn mè và tiền sử không có gì đặc biệt thì thăm khám sẽ thực hiện theo mô tả ở chương 21. Một bệnh sẽ không phù hợp trong một chủng mục nào đó có thể thay thế bằng một loại thăm khám qua đó quá trình của bệnh sẽ được diễn tả lại.

### XÁC NHẬN VẤN ĐỀ VÀ XÁC ĐỊNH CHẨN ĐOÁN CĂN NGUYỄN

Các tài liệu lâm sàng thu thập qua bệnh sử và thăm khám được tập hợp lại trong số các hội chứng đã biết và được diễn giải thông dịch sang thuật ngữ giải phẫu thần kinh và sinh lý thần kinh. Từ hội chứng, người thầy thuốc phải có khả năng xác định khu trú giải phẫu nào có thể giải thích đúng đắn nhất cho các biểu hiện lâm sàng. Khu trú giải phẫu, cách khởi phát và tiến triển của bệnh, các tài liệu y học khác và các kết quả xét nghiệm lắc đó sẽ được tập hợp. Sau cùng sẽ đạt được chẩn đoán căn nguyên và dễ xuất cách điều trị thích hợp đối với căn bệnh. Việc lựa chọn thích đáng các xét nghiệm cận lâm sàng giúp cho đi tới một chẩn đoán giải phẫu, nhưng đặc biệt hơn là một chẩn đoán nguyên nhân cũng đặt ra một số vấn đề khác cho thầy thuốc lâm sàng. Các xét nghiệm chính được mô tả trong các chương 341 và 354 và nói rõ khi nào cần tiến hành. Các kỹ thuật chụp điện quang, chụp cắt lớp dùng máy tính (gọi tắt là CT) và cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) đã có tác động lớn đến chẩn đoán thần kinh. Tuy nhiên không thể quá nhấn mạnh phương pháp giải phẫu của chẩn đoán vật lý phải tiến hành cùng với các nghiên cứu hiện ảnh để chẩn đoán vị trí tổn thương. Giữa kết quả thăm khám và các hình ảnh của não thường có sự khác biệt lớn chỉ được giải đáp sau khi đánh giá cẩn thận liên tục cùng với các nghiên cứu điện quang khác. Từ xưa đến nay điều quan trọng trong thần kinh học là phải hết sức chú trọng tới phương pháp lâm sàng.

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

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

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

## 11. CÁCH TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH NHÂN VỚI NHỮNG CƠ XỨC CẢM VÀ TÂM THẦN

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

Khi những than phiền thể xác không rõ không thể giải thích bằng khám thực thể hoặc không kèm theo những dấu hiệu rối loạn cảm xúc, thì thầy thuốc

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

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

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

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

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

#### LỊCH SỬ CỦA THAN PHIỀN

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

**Bắt đầu:** Các vấn đề bắt đầu đột ngột hay dần dần? Các cảm giác trầm muộn có xảy ra sau một mất mát, sinh đẻ, bắt đầu dùng thuốc, bắt đầu một bệnh hệ thống (đột quỵ, tăng huyết áp do nhau thai nhiễm khuẩn, hoặc một bệnh ác tính), ngừng dùng thuốc hoặc cai thủ thuốc bị cấm (benzodiazepin hoặc cocaine?).

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

**Lịch sử gia đình:** Những dấu hiệu này hoặc những

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

#### HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG TRƯỚC KHI MẮC BỆNH

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

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

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

## KHÁM TÂM THẦN

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

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

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

### Nhận thức

Nhận thức bao gồm định hướng, mức độ nhận thức, tự duy, sự chú ý, ngôn ngữ, suy luận và thẩm hiểu bệnh. Bất cứ khi nào thấy có suy giảm trong lĩnh vực này không do một bệnh khác, thì chẩn đoán thường nằm trong số các rối loạn thần kinh, bao gồm sa sút trí tuệ hoặc loạn tâm thần (xem chương 23 và 364). Đánh giá trí nhớ có tầm quan trọng đặc biệt. Một bệnh nhân có thể nói "tôi quên" đặc biệt cụ thể là không có khả năng nhớ tên và các chi tiết. Khám trí nhớ có thể chỉ ra rằng khả năng tập trung và chú ý bị rối loạn lần đầu tiên, khiến bệnh nhân chỉ có thể nhớ đúng khi có kích thích hoặc thậm chí được gợi ý. Thuật ngữ sai giờ sa sút trí tuệ của chúng ta là thường được gán cho bệnh đó. Mặc dù đôi khi khó xác định thể loại các suy giảm nhận thức ở bệnh nhân trầm cảm song chỉ riêng trầm cảm nặng sẽ gọi hướng về chẩn đoán trầm cảm. Cùng với điều trị trầm cảm và phục hồi chức năng (cũng như khả năng chú ý đến chủ đề) suy giảm "trí nhớ" sẽ mất đi. Một khác nếu bệnh nhân có thay đổi như thế lại có tiền sử khó khăn tìm kiếm tăng dần khi giao dịch với tiền bạc đơn giản sau đó khó khăn trong định hướng và quan hệ giao tiếp đồng thời khám thấy có rối loạn nói trên, suy giảm trí nhớ, mất dung động tác nhẹ, khó trùu tượng hóa, thì nhiều khả năng là sa sút trí tuệ. Tất nhiên,

trầm cảm và sa sút trí tuệ có thể cùng tồn tại. Trong trường hợp đó, nếu điều trị trầm cảm thì hoạt động tâm thần của bệnh nhân có thể được cải thiện rõ - song cải thiện tri nhớ là do cải thiện tập trung, chú ý và động cơ chứ không phải do cải thiện bằng nhắc nhở liên tục nếu nó bị suy giảm vĩnh viễn trong sa sút trí tuệ.

**Cảm xúc** Cảm xúc có thể thu nhỏ thành bốn trạng thái cơ bản, mỗi trạng thái có những thay đổi về cường độ: trầm cảm (buồn, sầu khổ), phấn chấn (vui, theo cuồng), lo lắng (sợ, kinh hoàng) và giận dữ (cửu, tức giận). Một số người nhận thấy rõ ràng những cảm nghĩ của mình, một số khác thì hoàn toàn không biết được. Nét mặt, to tiếng, nhăn mặt, nghiêm r้าย, nắm chặt tay, trừng mắt, toát mồ hôi, rôm le và những dấu hiệu khác không những chỉ rõ có cảm xúc mà còn thường chỉ rõ loại cảm xúc đó.

Bảng 11-1. Khám toàn diện bệnh nhân

Về bề ngoài:

Quần áo (đồ trang sức, màu sắc)

Da dẻ (hình xăm, rạm lông)

Đáng điều

Chải chuốt

Khô người

Gầy (biếng ăn)

Béo phì

Cách nhìn

Lời nói

Số lượng

Chất lượng (to, rõ ràng, lưu loát)

Nội dung (lôgic, khả năng gọi tên)

Hoạt động vận động

Số lượng (nhiều hoặc ít hoạt động)

Chất lượng (máy giặt, vụng về, múa vờn)

Ý thức

Lanh lợi

Không lanh lợi: u buồn, sững sờ

Tinh khí

Nhận thức chung

Sự hợp tác

Khi bệnh nhân để chấn lên ghế của thầy thuốc hoặc nhiều lần vẩy tay lên thuốc lá thường thường là họ thù ghét - dù là trả lời những câu hỏi về cảm nghĩ giận dữ có thể bao hàm phản đối sức khỏe không biết, những hành vi đó có thể ảnh hưởng bất lợi đến thầy thuốc. Một bệnh nhân có thể khóc nhiều khi nói đến cái chết của chồng (vợ) hoặc bố (mẹ) nhưng vẫn không công nhận là trầm cảm. "Đó là trước đây", câu này chỉ rõ sự không nhất quán đánh giá chủ quan và hành vi khách quan biểu lộ ra. Rối loạn tâm thần cùng với rối loạn cảm xúc thường là những rối loạn tình cảm và lo lắng (chương 360 và 361).

#### Hành vi

Rối loạn hành vi có thể dưới dạng vận động giao tiếp với mọi người, chứng tự động, rập khuôn và xung lực cuồng bức là những ví dụ hiển nhiên thường xuất hiện trước đó hoặc khi khám. Khám hành vi giao tiếp bao gồm tiền sử gia đình bệnh nhân, công việc, giải trí cũng như giao tiếp với thầy thuốc. Rối loạn tự duy và cảm xúc thường xen vào khuôn khổ đời sống của một cá nhân, chí ít cũng tạm thời. Với loạn tâm thần hoặc trầm cảm nặng bệnh nhân thường mất khả năng hoạt động hữu hiệu trong một trong số các lĩnh vực này. Khi thầy thuốc tìm thấy rối loạn tự duy hoặc cảm xúc thì phải tìm dấu mồi trong lịch sử hành vi. Bệnh nhân có thể có vấn đề than phiền chủ yếu như xuất tinh sớm. Điều này được xếp vào phân loại rối loạn chức năng sinh dục và có thể xuất hiện không hề có rối loạn tâm thần nào khác cả. Cũng có khi bệnh nhân hoặc không thể hoặc không nói được cụ thể vấn đề hành vi. Rối loạn nhân cách chỉ có biểu hiện trong lĩnh vực hành vi. Chẳng hạn sau khi bị một bệnh thì người bị nhân cách lệ thuộc có thể tiếp tục than phiền về triệu chứng bệnh bởi vì bệnh đã mang lại quá nhiều chủ ý. Bệnh nhân không trầm cảm và có thể xuất hiện lo lắng không hợp với chẩn đoán rối loạn tâm thần thể lo lắng. Khám có thấy triệu chứng chỉ xin đi khi vợ (chồng) trả về nhà. Bệnh nhân bị bệnh thường có thể có hồ sơ y tế dày cộp với tài liệu đã khám ở hàng loạt thầy thuốc với nhiều triệu chứng khác nhau, song bao giờ cũng có triệu chứng sợ bị bệnh ác tính bên trong. Khám không thấy cầu trúc bệnh lý, song bệnh nhân lại tìm ra ý kiến khác để chứng minh rằng thật sự là có ung thư.

#### Trí giác

Rối loạn trí giác bao gồm những bất thường hư giác hoặc ảo giác, có thể định đáng đến một trong các thể thức giác quan riêng biệt hoặc kết hợp. Nghe thấy lời nói kinh tở khi chẳng có lời nào cả là dấu hiệu thông thường trong trầm cảm loạn tâm thần, còn trong nghe thấy những ý nghĩ của mình truyền đi cho mọi khách hàng khác trong siêu thị là nét đặc trưng hơn cho tâm thần phân liệt. Hư giác thị giác nhắc nhở thầy thuốc về một bệnh thực thể động kinh thầy thái dương, cai rượu hoặc ngộ độc digitalin là những ví dụ về các tình trạng bệnh kết hợp với hiện tượng này.

#### Trí nhớ

Trí nhớ là quá trình nêu tích trữ thông tin để nhớ lại về sau. Phục vụ cho mục đích làm sảng người ta chia thành trí nhớ hiện tại và trí nhớ quá khứ. Có sự tương tác quan trọng với sự chú ý tập trung, cần được xem xét khi thử nghiệm trí nhớ. Thử nghiệm trí nhớ hiện tại bằng bối cảnh bệnh nhân nhớ lại danh sách tiết mục hoặc một câu chuyện. Không có khả năng làm như thế thường là liên quan tới sa sút trí tuệ, nghiên rượu kinh niên và nghiên thuốc. Rối loạn trí nhớ quá khứ đôi khi cũng được quy vào là *mất trí nhớ*. Trí nhớ quá khứ bị rối loạn trong sa sút trí tuệ tuần tiến nhưng khi bệnh nhân có trí nhớ bình thường than phiền có lúc bị mất trí nhớ thì nguyên nhân còn có thể là thực thể, như trong quên toàn bộ nhất thời hoặc có thể là nguyên nhân chức năng, như trong case hysteria bỏ nhà. Bệnh nhân loại này điển hình có thể mất bản sắc, già bộ bản sắc mới và không có khả năng nhớ lại quá khứ. Mất trí nhớ do căn nguyên tâm lý xảy ra khi bệnh nhân không có khả năng thật sự nhớ lại một sự kiện chấn thương, như bố (mẹ) gãy gầm sinh dục lúc tuổi thơ. Bệnh nhân cũng có thể nói dối về không có khả năng nhớ lại một sự kiện quá khứ, gọi là *giả ôm*. Trò nhớ cũng có thể bị méo mó do mất một số quá trình bối thường. Dôi khi những chi tiết không đúng được thêm vào một sự kiện thật, ví "chuyển phòng đại" tăng lên với thời gian. Ở những bệnh nhân có bệnh não thực thể thường thấy chứng bịa chuyện, trong đó, bệnh nhân cố gắng lấp những chỗ thiếu hụt trí nhớ bằng kể một câu chuyện có vẻ đúng nhưng lại là bịa dể đắp lại những câu hỏi cụ thể. *Cái đà trong* thấy làm méo mó tính hướng mỗi hiện

tại đến mức hình như chủ đề là lặp lại tình huống hết như sự kiện đã xảy ra trong quá khứ.

### TRÌNH BÀY VẤN ĐỀ

Tiến hành theo cách giống như đối với bất cứ triệu chứng không phải tâm thần nào khác, thầy thuốc xem xét quá khứ, hiện tại, lịch sử gia đình, lịch sử bệnh, các thuốc dùng hiện hành và thăm khám hiện thời cùng với những xét nghiệm thích hợp, rồi chẩn đoán phân biệt. Chẩn đoán phân biệt các triệu chứng tâm thần có hai bước cơ bản: loại trừ bệnh thực thể và chẩn đoán phân biệt bệnh tâm thần. Khuyến khích mọi thầy thuốc nên tiếp cận những dữ liệu tâm thần học theo kiểu đó.

**Lỗi trừ bệnh thực thể** Ngay cả khi các triệu chứng gợi lên một nguyên nhân tâm thần thì thầy thuốc vẫn bắt đầu quá trình chẩn đoán phân biệt bằng cách nghĩ tới những bệnh có thể làm xuất hiện tập hợp triệu chứng và dấu hiệu tìm ra khi khám bệnh nhân. Triệu chứng cũng lờ mờ và lẩn lộn thì càng phải nghiêm khắc nghĩ tới bệnh hệ thống bên trong là chủ phạm. Số dù thấy khi chỉ cần xem xét tự duy, cảm nghĩ và hành vi bị rối loạn kịch phát như thế nào trong những trường hợp hạ đường huyết nặng, bệnh não tăng áp, bệnh não Wernicke, thiếu oxy mồ cấp tính, xuất huyết dưới màng men, viêm màng não, hoặc dùng thuốc quá liều lượng. Nhiều bệnh nhân dài tháo đường bị hạ đường huyết mồi dâu nhầm với người say rượu vì ý thức lú mờ, nói lú nhíu và có hành vi lạm dụng. Điều đáng sợ của thầy thuốc là thiếu thận trọng hoặc căm tin vào "trực giác" lâm sàng có thể làm gạt bỏ sớm các triệu chứng, không suy nghĩ thận trọng có hệ thống về chẩn đoán, coi trọng lịch sử quá cũ, các dấu hiệu sinh tử các xét nghiệm để khẳng định hoặc bác bỏ những giả thuyết cấp thiết. Tập sách giáo khoa đây dà này nhằm trang bị cho thầy thuốc có hiểu biết toàn diện hơn về bệnh tật. Tuy vậy ở đây cần nhắc nhở là trong nhiều trường hợp các bệnh hệ thống có triệu chứng *tâm thần*. Bệnh giang mai đã được gọi là "kẻ giả mạo vĩ đại" bởi vì những biểu hiện của bệnh hay thay đổi. Khi một bệnh nhân bị giang mai thần kinh sẽ có biểu hiện loạn tâm thần thao túng, chỉ người thầy thuốc nào bao hàm chẩn đoán này vào chẩn đoán phân biệt một cách hệ thống mới không ban giờ bỏ sót bệnh.

Những dấu hiệu giống tâm thần có thể phân loại thành trầm cảm, lo lắng, loạn tâm thần, lú lẫn và

sảng khoái hoặc cầu kinh. Tập hợp triệu chứng đó có thể do hai hoặc nhiều bệnh gây ra. Chính vì bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm nặng, nên không có bảo đảm rằng nguyên nhân là thuốc được chỉ định hoặc một bệnh như phì niêm.

### Các triệu chứng sáu chủng trầm cảm

Những than phiền mệt mỏi, yếu sức, mất ngủ, tập trung kém, có thể do nhiều chất bên ngoài và bệnh bên trong gây ra. Rượu, các thuốc hạ huyết áp như reserpine, alphamethyl-dopa và những chất phong bế tiết adrenalin beta và corticosteroid thường liên lụy gây ra trầm cảm. Cimetidin thường là nguyên nhân gây lú lẫn có thể gây ra một bệnh cảnh lâm sàng trầm cảm "thuần túy" một cách nỗi hãi. Dùng cocaine, thuốc ngủ, nhóm barbiturat, amphetamine thường kết hợp với hội chứng trầm cảm. Thiếu năng tuyển giáp, tăng năng tuyển cận giáp, bệnh Cushing và bệnh Addison, những bệnh sa sút trí tuệ dưới vỏ như bệnh Huntington và bệnh Parkinson thường báo trước bằng trầm cảm. Thiếu máu, tăng và hạ đường huyết, tăng caassi huyết, hạ kali huyết, viêm não và bệnh ác tính âm thầm thường xuyên phát sinh triệu chứng yếu sức, mệt mỏi cho nên dễ quy nhầm cho trầm cảm. Một trạng thái vô cảm bị già dinh hoặc nhân viên chăm sóc hiểu nhầm là trầm cảm, có thể do bệnh ở thùy trán hoặc đột quỵ bán cầu não phải.

### Triệu chứng của lo lắng

Chỉ có ít triệu chứng dời hỏi nhiều hơn ở người chẩn đoán so với lo lắng. Bản thân trạng thái cảm xúc, theo biểu hiện "thuần túy" tâm thần, thường được xác định bởi các triệu chứng thể xác "con bướm" hoặc cái bướm trong dạ dày, đớ mồ hôi, run, đánh trống ngực, đớ ứng, nghẹt thở, tê cổ, căng cơ, tái nhợt, khó miếng, dài rất. Chế độ ăn bình thường có calcium và monosodium glutamat (mì chính) có thể gây ra lo lắng cấp tính. Bó rượu, thuốc ngủ meprobamat và benzodiazepin có thể gây lo lắng đột ngột, có khi tiến triển tới một tình trạng cấp cứu y tế đe dọa tính mạng. Những bệnh gây ra triệu chứng thực thể lo lắng thường làm cho bệnh nhân sợ, có thể không biết bệnh nằm ở bên trong. Bất cứ sự kiện hoặc rối loạn nào gây ra tim đập nhanh như tăng năng tuyển giáp, tim đập nhanh kịch phát do tâm nhĩ, hô van hai lá, u tế bào us crôm, u tiết insulin, nhồi máu cơ tim hoặc hạ đường huyết có thể gây ra triệu chứng tim đập nhanh và kèm theo

lo lắng. Các bệnh phổi gây nghẽn thở thường xuyên làm cho bệnh nhân lo lắng: hen, bệnh phổi tắc, khí thũng phổi, nghẽn mạch phổi. Phổi phổi và suy tim xung huyết cũng thế. Những bệnh này thường không nhầm với rối loạn cảm xúc trừ khi quá tinh tế như nghẽn mạch phổi diễn biến từng hồi, âm thầm.

Sợ là cảm xúc thông thường nhất do phức hợp co giật từng phần gây ra. Ở dạng carcinom, tảo sán nội tiết thông thường nhất của đường tiêu hóa cần chú ý đặc biệt bởi những hồi lâm sàng đó ống và tim đập nhanh có thể do cảm xúc mạnh gây ra. Trong trường hợp đó, một bệnh nhân có thể kể lại rắc giận gây ra do cảm thấy "ở trên lầu". Bệnh nhân dùng thuốc ức chế thần kinh thỉnh thoảng bị chấn không yên, một tác dụng phụ đặc trưng bằng cách kỳ hôn chồn, không thể ngồi yên (tù đó có tên gọi) và một tình trạng khó phân biệt với náo động lo lắng. Không phân biệt tác dụng phụ này có thể khiến cho thầy thuốc lầm tăng liều lượng thuốc ức chế thần kinh, chỉ lầm tăng thêm chứng không yên này. Một nghịch lý là dù trầm cảm và lo lắng được phân loại là hai loại rối loạn tâm thần riêng biệt, nhưng lo lắng lại một trong những đặc điểm thông thường nhất và nghiêm trọng nhất của trầm cảm nặng. Trừ phi thầy thuốc dựa cả trầm cảm vào chẩn đoán phân biệt các triệu chứng của lo lắng thì chẩn đoán mới không bị bỏ qua.

#### Loạn tâm thần kèm cảm giác vẫn rõ ràng

Loạn tâm thần thường qui vào một tình trạng trong đó nhận thức bị rối loạn vì áo giác, hư giác hoặc cả hai. Có lẽ bệnh tâm thần phân liệt là một rối loạn gây mất chức năng nghiêm trọng nên nó chiếm vị trí hàng đầu như một "điểm xác nhận" của các rối loạn tâm thần, song còn xa mới là nguyên nhân thông thường nhất. Những áo giác kỳ quặc hơn rõ ràng là vô lý, như áo giác bị kiểm soát, truyền đi tư tưởng, hoặc xen vào tư tưởng. Những cái này là thông thường nhưng tuyệt nhiên không phải lúc nào kết hợp với bệnh tâm thần phân liệt. Loạn tâm thần thao cuồng thường kèm theo áo giác kỳ quặc. Áo giác thể xác (nghĩa là thân thể mình chết dần và hốc lèn mũi hôi thối), áo giác vĩ đại (người ta khám phá ra bí mật của hòa bình thế giới), áo giác paranoïa và một loại hư giác nào đó (thịnh giác, thị giác, khứu giác, xúc giác), cần phải chẩn đoán phân biệt có hệ thống. Tất cả những triệu chứng này thường tìm thấy trong các trạng thái tú lẩn, song ngay cả khi bệnh nhân tỉnh táo và định

hướng đây đều chúng vẫn có thể do các bệnh và ác tác nhân bên ngoài gây ra. Lạm dụng amphetamine và cocaine có thể gây ra tình trạng paranoïa. L-dopa dùng cho bệnh nhân Parkinson có thể gây ra các trạng thái paranoïa, thao cuồng hoặc tú lẩn. Acid lysergic (LSD), mescaline, phencyclidine (PCP) và những tác nhân gây rối loạn tâm thần khác có thể gây ra áo giác hoặc hư giác riêng biệt hoặc cả hai. PCP đặc biệt hay kết hợp với những tình trạng tú lẩn nặng đánh dấu bằng náo động và bạo lực. Những áo giác thực thể đặc trưng được mô tả kèm theo những rối loạn thần kinh như phù nhận mù sau tổn thương hai bên thùy chẩm (hội chứng Anton) hoặc phù nhận liệt nhẹ nửa người sau tổn thương thùy đỉnh. Tổn thương sau này có thể kết hợp với áo giác ở nửa người có nhiều chỗ bị bệnh. Một "ảo giác" thần kinh khác, chấn loạn nhớ lặp lại là một tình trạng trong đó bệnh nhân tin chắc rằng mình đồng thời đang ở hai địa điểm. Những bệnh nhân này về tâm thần có thể sáng suốt trên mọi khía cạnh. Ý nghĩ tham khảo, chẳng hạn, đột nhiên tin tưởng chắc chắn rằng người bình luận tin tức truyền hình tham khảo của mình, có thể là hậu quả của phức hợp co giật cục bộ. Loạn tâm thần khó phân biệt với loạn tâm thần chức năng, vì nó cũng có thể diễn ra với những phức hợp co giật cục bộ.

Áo giác kèm paranoïa và trầm cảm thường hay kết hợp với rối loạn trầm cảm. Những áo giác khác như xảy ra ở người già ở dạng tin rằng mình bị nhiễm ký sinh trùng và ở người trẻ dạng tin rằng mũi của mình (nam) và vú của mình (nữ) to quá, được xếp vào loại loạn tâm thần bệnh tật đơn chủng. Rất khó giúp đỡ những người trẻ, song những người già với áo giác mắc bệnh ký sinh trùng, có thể đáp ứng với pimozid, chất đối kháng của dopamin. Bệnh não tào lan do nguyên nhân cấu trúc (như bệnh Alzheimer) hoặc ngô độc (hoặc chuyển hóa) có thể kết hợp với những biểu hiện loạn tâm thần và nó có thể là biểu hiện loạn tâm thần đầu tiên buộc người bệnh đến khám thầy thuốc.

Hư giác cũng thường kết hợp với các bệnh thực thể. Hư giác nhìn có thể coi là do nguyên nhân thực thể chung nào chưa chứng minh được là không phải. Hư giác do rượu khác với mê sảng rượu cấp thường là hư giác ngô độc nhất kèm chủ đề paranoïa (lời tố cáo). Bộ máy cảm giác toàn vẹn, thường không có run rẩy và xuất hiện khi uống rượu không ngừng (xem chương 365). Nó thường xuất hiện sau nhiều

nằm uống rượu. Thời dùng các chất gây nghiện, nhất là rượu có thể gây hư giác nhìn hình thể. Còn có thông báo về hư giác nhìn hình thể với digoxin và penicillin, viêm não do virus, bệnh Creutzfeldt-Jakob và mất giác quan. Chứng trống hóa to và trống hóa nhỏ (ảo giác nhìn các vật thể to ra hoặc nhỏ lại) hư giác nhìn hình thể là những triệu chứng đã trống thấy hoặc chưa thấy bao giờ, các bài mất trí nhỏ là những triệu chứng thông thường của động kinh khu trú ở thùy thái dương hoặc các cầu trúc dưới vỏ.

**Tù lẩn và mê sảng** Các tình trạng lú lẫn được xác định là những trạng thái rối loạn chức năng toàn bộ được đặc trưng bằng định hướng, chú ý, thức tỉnh, tư duy và trí nhớ bất thường (xem chương 23). Kết quả khám thấy có thể tế nhị, khi gia đình cho ta biết một bệnh nhân trầm cảm, nhưng khi khám té ra lại là bệnh Alzheimer hoặc nghiêm trọng như mê sảng rượu cồn. Nếu tình trạng khởi phát cấp tính thì nguyên nhân thường là một tình trạng ngô độc. Khi các chức năng tâm thần bị rối loạn toàn bộ, phải xem nguyên nhân tiềm nấp là do thuốc hoặc tác dụng phụ độc hoặc thời dùng đột ngột. Ngừng đột ngột rượu, thuốc ngủ, meprobamat, benzodiazepin, các thuốc an thần khác, và thuốc phiện thường thường gây ra tình trạng tiết adrenalin, quá hưng phấn kèm các triệu chứng run rẩy, tim đập nhanh, giãn động tay, toát mồ hôi, mất ngủ và kích động, tiến dần tới mê sảng. Thời dùng các thủ thuốc chống eo giật ở trẻ em có thể gây ra những triệu chứng cấp tính tương tự. Ở người lớn, thời dùng các thủ thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây ra triệu chứng mất ngủ, ác mộng, triệu chứng dạ dày - ruột, rối loạn vận động với vận động chậm và cứng đờ. Người ta cho rằng các triệu chứng là do "bất tiết cholin quá mức" xảy ra khi ngừng các chất chống tiết cholin mạnh. Cũng vì lý do tương tự, ngừng đột ngột các thủ thuốc chống tiết cholin úc chế thần kinh thioridazin cũng có thể gây ra các triệu chứng như thế. Thảo cuồng tái phát có thể xảy ra sau khi ngừng đột ngột một thủ thuốc chống trầm cảm ở những bệnh nhân thoái cuồng-trầm cảm. Ở các hình thái nặng nhất, có thể khó phân biệt nó với mê sảng. Thảo cuồng tái phát cũng nhận thấy sau khi ngừng đột ngột phenelzin, một thủ thuốc úc chế monoamin-oxydaza (MAO) không có hoạt tính chống tiết cholin.

Thông thường hơn, lú lẫn thường do một thủ thuốc

chỉ định cho bệnh nhân trực tiếp gây ra. Thủ phạm thông thường là các thủ thuốc chống tiết cholin (atropin, scopolamin, chống trầm cảm ba vòng), thuốc chống Parkinson, thuốc ngủ barbiturat, benzodiazepin tác dụng chậm và bromua. Lithium, một thuốc chủ yếu để điều trị cuồng hoặc trầm cảm, dùng liều quá cao có thể gây co giật. Hầu hết các thủ thuốc đã được báo cáo có thể gây ra lú lẫn: thuốc ngủ gây nghiện, thuốc chống loạn nhịp, kháng sinh, digoxin và các thuốc digitalin khác, cimetidin, các thuốc phòng bể tiết adrenalin beta, alphamethyldopa, metrizamid, các chất tổng hợp úc chế, prostaglandin, theophyllin, L-Dopa, bromocriptin và clonidin thường là thủ phạm. Các thuốc chống tan sản như procarbazine, methotrexat, cytosine arabinosid và thành phần vincristin và vinblastin có thể gây lú lẫn hoặc mê sảng. Cyclosporin, thuốc rất quan trọng để bảo vệ các cơ quan ghép khỏi bị loại bỏ cũng có thể gây lú lẫn trong ít trường hợp.

Phải xem xét khả năng lạm dụng thuốc, bao gồm PCP và các chất gây hư giác khác, cocaine và amphetamine, kết hợp nhiều thủ thuốc khác với rượu khi bệnh nhân bị mê sảng được đưa đến khoa cấp cứu.

Các tình trạng mê sảng và lú lẫn là những biểu hiện thông thường của các rối loạn thần kinh (chương 23) chấn thương, thiếu oxy não, u não, phức hợp động kinh cục bộ, viêm não do virus hoặc viêm màng não và bệnh Creutzfeldt-Jakob có thể gây ra tình trạng lú lẫn hoặc cấp tính. Các tình trạng lú lẫn cấp tính thường xảy ra ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ nhập viện vì lý do bệnh tật.

Những rối loạn có hệ thống có thể gây ra kết quả có hại tương tự đối với tình trạng tinh thần chung: tăng khí carbonic, thiếu oxy, suy thận, suy gan, mất cân bằng điện giải có thể diễn ra trước hết bằng những biến đổi về nhận thức (chương 349). Thiếu thiamin, B12, folat và niacin có thể gây ra tình trạng lú lẫn. Rối loạn nội tiết, tăng hoặc thiếu năng tuyến giáp, tăng hoặc thiếu năng tuyến cận giáp, bệnh Cushing và bệnh Addison, thiếu năng toàn bộ tuyến yên, rối loạn chuyển hóa glucose, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh não tăng áp có thể gây ra lú lẫn.

Các thủ tục phẫu thuật rất xa bộ thần kinh trung ương có thể gây ra khung cảnh một bệnh não bất ngờ. Thông thường nhất là mê sảng xảy ra ngày thứ ba hoặc ngày thứ tư sau khi mổ tim, có thể kéo dài

nhiều ngày. Không xác định được nguyên nhân cụ thể. Có báo cáo rằng những bệnh nhân béo phì do bệnh được điều trị bằng nồi hông - bồi trùng đã bị các tình trạng lú lẫn sau khi ăn chế độ nhiều hydrat cacbon, người ta cho rằng do kết hợp với nồng độ cao D-lactat trong máu.

#### Sóng khoái hoặc cảm kinh

Những bệnh nhân có vẻ "quá" cởi mở, phản ứng, nói nhiều, tự cao tự đại, rối trí, thèm ăn nặng, ngủ ít có thể biểu hiện một phong cách sống với nhân cách thao cuồng hoặc thao cuồng nhẹ; hoặc họ bị bệnh tại thực sự. Nếu là bệnh thì nguyên nhân hoặc do uống thuốc, hoặc là bệnh não. Các thuốc thường kết hợp với triệu chứng thao cuồng là corticosteroid và ACTH, các chất kích thích như cocaine, amphetamine giống thần kinh giao cảm, dùng các chất thay thế thyroid quá nhiều, các thuốc chống trầm cảm và chống Parkinson.

Rất hiếm u não, u tiết ACTH, viêm não do virus, động kinh thùy thái dương, giang mai thần kinh, xo cứng rải rác, bệnh Huntington, urê huyết, tăng nồng tuyến giáp, thiếu B12, hội chứng carcinoïd, hội chứng sa sút trí tuệ do thâm phân có thể gây ra thao cuồng. Bởi vì khi nào các triệu chứng thao cuồng xuất hiện ở một người trên 50 tuổi mà tiền sử không có thao cuồng hoặc trầm cảm thì tình trạng bất thường này hầu như bao giờ cũng là "thứ phát" của một bệnh trong các liệt kê ở trên chứ không phải là rối loạn tâm thần "nguyên phát".

#### Chẩn đoán phân biệt tâm thần học

Thầy thuốc da khoa không thể hy vọng trở thành chuyên viên đối với các rối loạn tâm thần. Tuy vậy một số rối loạn rất hay gặp khiến thầy thuốc da khoa không những có thể khám luôn, mà còn khám nhiều hơn so với tổng số mà các nhà tâm thần học khám. Chẳng hạn, đó thường là trường hợp trầm cảm nặng. Ước lượng khoảng 60% bệnh nhân trầm cảm do thầy thuốc da khoa hoặc nội khoa khám, 20% do các nhà tâm thần học hoặc những nhà chuyên môn sức khỏe tâm thần khác, còn 20% khám ở những người không chuyên để giúp họ chữa rối loạn. Thầy thuốc da khoa đưa cả trầm cảm vào chẩn đoán phân biệt là cách tốt nhất để nhận biết rối loạn này khi nó xuất hiện và để chữa mọi cách thích hợp.

Điều đó có nghĩa là gì theo ý nghĩa thực hành? Lấy hai rối loạn tâm thần, trầm cảm nặng và rối loạn hoảng hốt làm ví dụ (chương 360 và 361). Để cho ngắn gọn, có thể nói muốn chẩn đoán trầm cảm, thầy thuốc cần tìm thấy bệnh nhân có ít nhất bốn trong tám triệu chứng, và để chẩn đoán rối loạn hoảng hốt bốn trong mườihai triệu chứng (khác nhau). Bởi những rối loạn này là thông thường trong cư dân chúng, nên hai chùm triệu chứng này cần phải biết và có sẵn trong quá trình chẩn đoán phân biệt. Khi đáng thi có thể tiến hành chẩn đoán phân biệt như sau: khi bệnh nhân than phiền lo lắng nghiêm trọng, bồn chồn, không tập trung được, phải hồi lich sù, khám thực thể và xét nghiệm để loại trừ một bệnh thực thể. Một lúc nào đó trong quá trình khám thầy thuốc sẽ nhận thấy bệnh nhân đã có hai (khuỷ động tâm thần vận động và tập trung kém) trong tám triệu chứng của bệnh cảnh trầm cảm nặng, thi thăm khám sâu triệu chứng khác (rối loạn giấc ngủ hoặc khẩu vị, lát đắng, năng lượng giảm, tội lỗi, tái diễn ý nghĩ muốn chết hoặc tự vẫn). Nếu bệnh nhân có bốn triệu chứng này hoặc hơn nữa dù giá trị chẩn đoán, thi ngay từ đầu chẩn đoán có vẻ chắc chắn. Tuy vậy, phải khám cẩn thận để điểm lại nhanh nhưng có hệ thống những bệnh có thể gây ra chùm triệu chứng tương tự. Nếu tin chắc bệnh nhân không có bệnh thực thể âm thầm như thế thi thầy thuốc có thể chữa trầm cảm cho bệnh nhân.

Nếu quá trình đã được hoàn tất cẩn thận và không còn cả chẩn đoán thực thể lẫn tâm thần nữa thi là gì? Thuật ngữ rối loạn thần kinh chức năng hoặc rối loạn tâm - thần kinh chức năng mô tả một vài xung đột có thể ở bệnh nhân, từ lâu không còn là chẩn đoán tâm thần nữa. Một vài thuật ngữ khác như suy nhược thần kinh, suy nhược tâm thần, suy nhược thần kinh - suy nhược và mệt mỏi người lính cũng đã bị loại ra khỏi danh sách các chẩn đoán tâm thần vì đã được thay thế bằng các phạm trù chẩn đoán rõ ràng hơn. Do hoạt động cơ bản của y học là chẩn đoán và điều trị cho nên những cố gắng cụ thể hóa ý nghĩ, cảm xúc hoặc hành vi bất thường là có giá trị chừng nào còn có gắng chẩn đoán. Sau đó thầy thuốc có thể chỉ định điều trị và làm giảm nhẹ nỗi đau khổ đã khiến bệnh nhân tìm đến sự giúp đỡ của thầy thuốc.

## 12. CHOÁNG, NGẤT VÀ ĐỘNG KINH

Choảng tùng hồi, choảng váng nhẹ hoặc lảo đảo, kém tỉnh táo, thường khó phân biệt và có chiều hướng che lấp lẫn nhau. Cái khác giữa choảng và ngất thực sự thường chỉ là định lượng. Các kiểu ốm yếu tùng hồi như nhược cơ năng, mất trương lực, bại liệt chủ kỳ có tính chất gia đình làm giảm rõ rệt sức mạnh cơ bắp song không có rối loạn ý thức riêng biệt (xem chương 358 và 359). Các cơn động kinh là một nguyên nhân quan trọng làm rối loạn ý thức thường khác với ngất, song trong một số trường hợp cả hai có thể khó phân biệt. Những đặc điểm phân biệt cơn động kinh với ngất sẽ được bàn luận ở cuối chương này và chương 342.

### NGẤT VÀ CHOÁNG

Ngất bao gồm nhược cơ toàn thân, kèm theo mất trương lực tư thế, không có khả năng dùng thẳng và mất ý thức. Thuật ngữ *choảng*, trái lại, liên quan tới mất sức mạnh, kèm theo cảm giác sắp mất ý thức. Bắt đầu cơn ngất, bệnh nhân bao giờ cũng ở tư thế thẳng đứng, hoặc ngồi, hoặc đứng (còn Stokes - Adams, chương 183 là ngoại lệ về mặt này). Thường thường bệnh nhân được báo trước sắp bị choảng với cảm giác "cảm thấy khó chịu". Có cảm giác lảo đảo và chuyển động hoặc sán nhà, hoặc các đồ vật chung quanh du đưa. Các giác quan trở nên lộn xộn: bệnh nhân ngáp, trước mắt có đóm, nhìn không rõ, tai ứ. Buồn nôn và đôi khi nôn đi kèm các dấu hiệu này. Mát nhạt nhạt rõ rệt hoặc mău xám tro (tối), mặt và thân thể rất hay bị đâm mê hối lạnh. Còn xảy ra chậm nén bệnh nhân có thể có thời gian để phòng tồn thương; ngất ngay có hại là ngoại lệ. Nếu bệnh nhân có thể nhanh chóng nằm xuống thì có thể ngăn chặn cơn không mất hoàn toàn ý thức (không hoàn toàn bất tỉnh).

Dộ sâu và thời gian kéo dài ngất thay đổi. Dài khi bệnh nhân không quen hoàn toàn những sự việc xung quanh hoặc có thể hôn mê sâu, mất hoàn toàn ý thức và khả năng trả lời. Bệnh nhân có thể ở trong tình trạng đó vài giây đến vài phút hoặc thậm chí kéo dài đến nửa giờ. Thông thường bệnh nhân nằm bất động, các cơ nung thư giãn, song các chi và mặt có thể có vùng co giật bất thành linh sau khi vừa mới ngất. Việc kiểm soát các cơ thất vẫn duy trì, mạch yếu hoặc có khi không bắt được. Huyết áp có thể thấp và thở gần như không thể nhận thấy.

Một khi bệnh nhân ở tư thế nằm ngang có thể sau khi ngã xuống, sức hút ngắn cần dòng máu lên não. Mạch đập khi đó mạnh hơn, sắc mặt bắt đầu trở lại, thở nhanh hơn và sâu hơn và ý thức trở lại.

Tù lúc đó trở đi, có nhận biết đúng về môi trường xung quanh. Tuy nhiên bệnh nhân cảm thấy người mới là và dừng dậy quá sớm có thể thúc đẩy cơn choảng khác. Đau đầu và tình trạng thần thở cũng với tú lẩn tẩn trí là di chứng thông thường của co giật sẽ không có sau một cơn ngất.

### NGUYỄN NHÂN

Danh sách các nguyên nhân ở bảng 12-1 dựa trên các cơ chế sinh lý đã được xác định hoặc thừa nhận. Các loại choảng thông thường có thể thu gọn vào vài cơ chế đơn giản. Ngất là hậu quả rối loạn đột ngột chuyển hóa não thường xảy ra do hạ huyết áp kèm theo giảm dòng máu ở não.

Thiên nhiên đã phà cho con người nhiều cơ chế giúp tuần hoàn điều chỉnh cho đúng với tư thế thẳng đứng. Gần ba phần tư lượng máu chảy trong các tĩnh mạch và bất kỳ trớ ngại nào đối với máu trở về có thể dẫn tới giảm dòng máu đi ra của tim. Dòng máu não vẫn có thể duy trì lưu thông co động mạch hệ thống, song khi không điều chỉnh đúng được nữa thì hạ huyết áp tĩnh mạch kèm hậu quả mău lên não không còn đủ một nửa số lượng so với bình thường thì sẽ ngất. Bình thường lưu vực máu ở các phần dưới thân thể bị cản trở bởi:

1. các phản xạ co ép làm co các mao động mạch và mao tĩnh mạch ngoại vi
2. thúc đẩy phản xạ của tim nhờ các phản xạ động mạch chủ và động mạch cảnh
3. mău tĩnh mạch trở về tim tốt hơn nhờ hoạt động của các cơ bắp của chi

Đặt một người bình thường khỏe mạnh nằm lên bàn quay được để người đó thư giãn rồi dừng thẳng đứng sẽ làm giảm một ít hiệu suất của tim và để cho mău tích lũy lại ở hai chân mức độ nhẹ. Điều này có thể kéo theo hạ chút ít huyết áp động mạch tâm thu, và đối với bệnh nhân có phản xạ vận mạch kém thì có thể gây choảng.

### CÁC LOẠI NGẤT

#### Ngất do mạch máu - thần kinh phế vị (giảm áp mạch máu)

Loại ngất này là choảng thông thường, người khỏe mạnh cũng có thể bị; nó thường tái đi tái lại và có chiều hướng xảy ra khi có stress cảm xúc (nhất là

ở trong phòng nóng và đông người), sau tai biến gây tổn thương, gây sốc và khi đau đớn. Mất ít máu, diệu kiện sức khỏe kém, nằm lâu tại giường, thiếu máu, sốt, bệnh tím thực thể, nhịp đập là những yếu tố khác làm tăng khả năng choáng ở những cá thể dễ bị. Một giai đoạn tiền đe nguy cơ đặc điểm đặc trưng bằng buồn nôn, тоát mồ hôi, ngáp, khó chịu ở vùng thượng vị, thở mạnh, thở nhanh, yếu mệt, lú lẫn, tim đập nhanh, giãn đồng tử. Về mặt sinh lý, trước hết huyết áp tụt rõ rệt và giảm sức cản mạch máu hệ thống nhìn thấy rõ nhất ở các cơ xương. Hiệu suất của tim có thể trong giới hạn bình thường song không tăng được như thường xảy ra khi hạ huyết áp. Hiệu suất của thần kinh phế vị khi hoạt động giảm đi dẫn tới tim đập chậm rõ rệt thay thế cho tim đập nhanh. Kết quả là huyết áp tiếp tục giảm và máu lên não giảm. Người ta cho rằng từ thể nằm ngủ, chấn năng cao và loại bỏ kích thích có hại sẽ phục hồi nhanh ý thức.

#### **Hạ huyết áp theo tư thế kèm ngất**

Loại ngất này ảnh hưởng đến những người có khuyết tật mạn tính trong phản xạ vận mạch. Huyết áp hạ khi ở tư thế thẳng đứng là do mất phản xạ co mạch trong các mạch máu chống đỡ và điện dung ở chi dưới. Tuy tính chất của cơn ngất khác chút ít với loại mạch máu - thần kinh phế vị hay giảm áp mạch máu nhưng ảnh hưởng do tư thế là đặc điểm chủ yếu. Dang nằm đứng dậy đột ngột hoặc đứng là những hoàn cảnh dễ xảy ra loại ngất này.

Ngất do tư thế có chiều hướng xảy ra trong các điều kiện sau:

1. Ở những người bê ngoài khỏe mạnh nhưng chưa rõ vì lý do gì mà có phản xạ tư thế không đầy đủ (có thể mang tính chất gia đình). Ở những người này choáng có thể xảy ra khi dựng người thẳng đứng trên bàn quay. Ở hoàn cảnh đó, trước hết tim thấy huyết áp hạ chút ít sau đó giữ ổn định ở mức thấp. Ít lâu sau, các phản xạ bù trừ mất đột ngột và huyết áp động mạch tụt ở tư thế thẳng đứng.
2. Trong suy giảm tư thế mạn tính và rối loạn tư thế đã đưa ra ít nhất ba hội chứng:

a. *Rối loạn tư thế cấp hoặc bán cấp*. Trong bệnh này một người lớn hoặc trẻ em bê ngoài khỏe mạnh trong vài ngày hoặc vài tuần có hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm bị liệt một phần hoặc hoàn toàn. Mất phản xạ đồng tử đồng thời mất xuất tiết nước mắt, nước bọt, mồ hôi, liệt dương, mất

tự chủ cơ thắt ruột và bàng quang, liệt nhẹ, hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng. Protein trong dịch não - tủy tăng. Các sợi thần kinh cảm giác và vận động vẫn nguyên vẹn song các sợi thần kinh tự động ngoài tủy sống bị thoái hóa. Phục hồi trong vài tháng, có thể thúc đẩy nhanh hơn bằng điều trị prednisolon. Người ta cho rằng bệnh này là một biến thể của viêm da thần kinh cấp tính ngẫu phát, na ná như hội chứng Landry-Guilain-Barré.

b. *Suy giảm tư thế sau hạch mạn tính*. Đây là bệnh của những người trung niên và người già dần dần bị hạ huyết áp mạn tính ở tư thế thẳng đứng, đôi khi kết hợp với liệt dương và rối loạn cơ thể. Khi đứng trong 10 - 15 phút thì huyết áp tụt ít nhất 35 mmHg, áp lực mạch thu hẹp mạch không tăng, không nhợt nhạt hoặc buồn nôn.

Nam bị nhiều hơn nữ. Bệnh tương đối nhẹ và có vẻ không phục hồi được.

c. *Suy giảm tư thế trước hạch mạn tính*. Trong bệnh này, hạ huyết áp ở tư thế đứng kèm theo các dạng giảm tiết mồ hôi, liệt dương và rối loạn cơ thể, kết hợp với một trong ba hoặc nhiều rối loạn hệ thần kinh trung ương. Bao gồm:

- 1) run rẩy, cứng đờ ngoại tháp và mất vận động (hội chứng Shy Drager);
- 2) thoái hóa tiểu não tuần hoàn, vài trường hợp có tính chất gia đình;
- 3) rối loạn ngoại tháp và tiểu não đa dạng hơn (thoái hóa tổ chức luân).

Những hội chứng này dẫn tới liệt dương và thường chết trong vòng vài năm (xem chương 350).

Sự phân biệt giữa suy giảm ngoại biên sau hạch mạn tính với trung ương trước hạch dựa trên bằng chứng về bệnh lý và được lý. Trong loại sau hạch, các nơtron của hạch giao cảm bị thoái hóa, còn trong loại trung ương thì tế bào sừng bên của cột sống ngực bị thoái hóa. Trong suy giảm loại sau hạch ngoại biên, mức norepinephrin dạng lại dưới mức bình thường vì không giải phóng norepinephrin ở các đầu mít sau hạch, do đó có nhạy cảm quá mức với norepinephrin tiêm vào. Ở loại trung ương, mức dạng lại norepinephrin bình thường. Phản ứng khác với ở người bình thường, khi đứng, có tăng chút ít norepinephrin bất kỳ là loại nào và cả trong hai loại, mức dopamin  $\beta$ -hydroxylaza trong huyết tương (enzym chuyển đổi dopamin thành norepinephrin) dưới mức bình thường.

## Bảng 12-1. Những nguyên nhân gây tái diễn yếu mệt, choáng và rối loạn ý thức

### I. Tuần hoàn (đồng máu não giảm)

#### A. Các cơ chế co mạch không thích đáng

- 1- Mạch máu - thần kinh phế vị (giảm áp mạch máu)
- 2- Hạ huyết áp tự thể
- 3- Suy giảm tự chủ nguyên phát
- 4- Cắt thần kinh giao cảm (do tác lý do dùng thuốc giảm áp như alphamethyldopa và hydralazin hoặc do phẫu thuật)
- 5- Các bệnh của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên, kể cả các dây thần kinh tự chủ (chương 355)
- 6- Ngất xoang cảnh (xem thêm: Loạn nhịp nhanh ở dưới)
- 7- Tăng bradykinin huyết

#### B. Giảm lượng máu

- 1- Mất máu - chảy máu dạ dày - ruột
- 2- Bệnh Addison

#### C. Giảm máu dinh mạch và rẽ do cơ học

- 1- Thoát vị Valsava
- 2- Ho
- 3- Đái dầm
- 4- U nhồi tâm nhĩ, cục máu đông tắc van hình cầu

#### D. Giảm hiệu suất của tim

- 1- Tắc động mạch từ thất trái ra: hẹp van động mạch chủ, hẹp dưới động mạch chủ do phi đại
- 2- Tắc động mạch ở phổi: hẹp van động mạch phổi, tăng huyết áp động mạch phổi nguyên phát, nghẽn động mạch phổi
- 3- Cơ tim: nhồi máu cơ tim đâm lén kèm giảm co bóp đầy máu
- 4- Màng ngoài tim: ép tim do tràn dịch màng ngoài tim

#### E. Loạn nhịp (chương 183 và 184)

- 1- Loạn nhịp chậm
  - a) Phong bế nhĩ - thất (độ 2 và độ 3) kèm các cơn Stokes - Adams

b) Suy tim thất

- c) Nhịp chậm do xoang, phong bế nhĩ xoang, chẹn xoang, hồi chứng xoang bệnh
- d) Ngất do xoang cảnh (xem thêm các cơ chế co mạch không thích đáng ở trên)
- e) Đau dây thần kinh thiệt - tòu (và những tình trạng đau đón khác)

### II. Những nguyên nhân yếu mệt khác và rối loạn ý thức nặng hơn

#### A. Đồng máu não bị rối loạn

- 1- Thiếu oxy
- 2- Giảm khí cacbonic do tăng thông khí (choáng thông thường, ngất hiếm khi xảy ra)
- 3- Hạ đường huyết (thường bị yếu mệt từng hồi, thỉnh thoảng choáng, hiếm khi bị ngất)

#### B. Não

- 1- Rối loạn mạch máu não (còn thiếu máu cục bộ não, xem chương 343)
  - a) Thiếu năng mạch ngoài hợp so (cột sống - nền sọ, mạch cảnh)
  - b) Co rút tủa tan các mao động mạch não (bệnh não tăng áp)
- 2- Rối loạn cảm xúc, con lo lắng, con co giật hysteria (chương 11)

Sự phân biệt giữa các loại hạ huyết áp tự thể đứng có ý nghĩa đối với điều trị. Đối với loại ngoại biên sau hạch, chữa có hiệu quả nhất bằng 9ct-fluorohydrocortisone (uống 0,1-0,2mg/ngày) và muối để làm tăng khối lượng máu bổ sung thêm bằng các thiết bị cơ khí để phòng ứ động máu ở hai chân và phần dưới thân. Tuy vậy muối cùng với mineralcorticoid có thể gây tăng huyết áp tự thể nằm ngửa, nên phải điều chỉnh lượng thuốc cho phù hợp. Đối với loại trung tâm trước hạch đứng amin giống giao cảm có kết quả lớn hơn, như tyramin (giải phóng ra norepinephrin từ các đầu mút sau hạch còn nguyên vẹn bổ sung thêm bằng các chất

monamine oxydaza (để đỡ phòng phá hủy amin) và có thể dùng propanolol. Levodopa có hiệu quả trong một số trường hợp. Ở loại sau hạch, dùng dung dịch phenylephrin hoặc ephedrin có thể có lợi. Những báo cáo đầu tiên về hiệu quả của indomethacin đối với hạ huyết áp mạn tính do tuỷ không được chứng minh.

3- Sau khi mất thê lực, chẳng hạn sau một bệnh kéo dài phải nằm, nhất là ở người già và đối với trường lực có giảm.

4- Sau khi cắt thần kinh giao cảm làm mất phản xạ vận mạch

5- Ở người dài tháo đường, nghiên rauou và những bệnh thần kinh khác: bệnh rỗng tuy sống, những bệnh hệ thần kinh gây teo cơ và liệt các phản xạ vận mạch. Hình thái thông thường nhất của hạ huyết áp tự thê dùng do thần kinh là hình thái di kèm những bệnh của hệ thần kinh ngoại biên. Dau thần kinh nhiều kiểu do dài tháo đường, bệnh beri-beri, , bệnh thần kinh dạng thoái hóa tinh bột và hội chứng Adie là những ví dụ. Thường thường hạ huyết áp tự thê dùng hay kết hợp với rối loạn tiết mồ hôi, liệt dương và rối loạn co thắt cơ vòng. Có lẽ tồn thương xâm phạm các sợi thần kinh sau hạch, ngoài tuy sống của các dây thần kinh ngoại biên.

6- Ở những bệnh nhân dùng thuốc giảm áp và giãn mạch cũng như người bị giảm lượng máu do dùng thuốc lợi tiểu, ra nhiều mồ hôi hoặc suy thận.

**Ngất dài dài.** Tình trạng thường thấy ở người già trong hoặc sau khi tiểu tiện, đặc biệt nếu chuyển tư thế nằm sang ngồi, có lẽ là một loại đặc biệt của ngất do tuỷ. Người ta đưa ra rằng việc giảm áp suất trong hàng quang gây ra giãn mạch đột ngột và giãn mạch càng tăng lên do dừng cơn tim đập chậm do thần kinh phế vị là yếu tố bổ sung thêm.

**Tăng bradykinin huyết** Thiếu các enzym khử hoạt tính của kinin với chức năng giao cảm có vẻ bình thường có thể di đến triệu chứng choáng hoặc ngất khi ở tư thế thẳng đứng. Tăng bradykinin huyết làm giãn mao động mạch và mao tĩnh mạch gây hạ huyết áp do tuỷ và ngất kèm tim đập nhanh. Sinh bệnh học của bệnh này còn chưa biết rõ. Chưa bằng thuốc đối kháng cảm thụ beta sẽ có ích.

### Ngất do tim (ngất tim)

Ngất tim là do giảm đột ngột hiệu suất của tim chủ yếu là do loạn nhịp tim. Ở những người bình thường, nhịp thất chậm nếu nhịp trên 35 đến 40 nhịp đập một phút, và nhịp nhanh không quá 180 lần phút sẽ không làm giảm dòng máu não, đặc biệt nếu người bệnh nằm ngủ; song nếu nhịp tim thay đổi ngoài các giới hạn đó thì có thể làm rối loạn tuần hoàn và chức năng não. Tư thế thẳng đứng, bệnh mạch máu não, thiếu máu, bệnh mạch vành, bệnh cơ tim và van tim đều làm giảm sức chịu đựng với thay đổi nhịp tim.

Phong bế hoàn toàn nhĩ thất dẫn tới choáng và các hồi choáng kết hợp với loạn nhịp được biết như hội chứng Stokes - Adams - Morgagni. Nguyên nhân của rối loạn dẫn truyền nhĩ thất được bàn đến ở chương khác (chương 183), song ở những bệnh nhân có những cơn này, phong bế có thể dài dằng hoặc từng hồi di sau hoặc kèm theo sau dẫn truyền bị rối loạn ở một hoặc hai trong ba bó qua đó các tâm thất thường được hoạt hóa, phong bế nhĩ thất độ 2 (Mobitz loại II) hoặc phong bế hai bó hoặc ba bó. Khi phong bế hoàn toàn thì máy tạo nhịp bên dưới vị trí phong bế không hoạt động nên bị ngất. Một cơn nhĩ thất nhanh hoặc rung thất cũng có thể gây ra hồi ngất (chương 184). Ngất tái diễn do rung thất có đặc điểm là đoạn QT kéo dài (đôi khi kết hợp với tật dietic bẩm sinh) đã được nói tới; bệnh này có thể mang tính chất gia đình, hoặc đơn độc lẻ tẻ.

Còn Stokes - Adams thường xảy ra không có dấu hiệu gì ngoài cảm giác yếu một chút lát, bệnh nhân đột nhiên mất ý thức. Sau khi ngừng tim trong vài giây, bệnh nhân nhẹ nhặt, bất tỉnh và cũng như trong các loại choáng khác, có thể bị chút ít co giật. Khi tim ngừng lâu hơn, xanh xám trở thành xanh tím, thở khò khè, đồng tử không cử động, dae đậm và có dấu hiệu Babinski hai bên. Lú lẫn kéo dài và các dấu hiệu thần kinh do thiếu máu cục bộ nào có thể xảy ra ở một số bệnh nhân và có thể di đến rối loạn thường xuyên chức năng tâm thần mặc dù dấu hiệu thần kinh khu trú là hiếm. Choáng do tim loại này có thể tái phát nhiều lần trong ngày. Thỉnh thoảng phong bế tim nhất thời và về sau ghi diện tim đã không thấy loạn nhịp.

Ít gặp hơn, giảm nhịp giải tỏa nút xoang - nhĩ dẫn

tối ngắt. Các cơn loạn nhịp nhanh tái diễn bao gồm cả cuồng động nhĩ và mạch nhanh kịch phát nhĩ và thất có dẫn truyền nhĩ - thất bình thường cũng có thể làm giảm độn ngọt dòng máu từ tim ra tối mức để gây ngắt.

Trong một ngắt tim khác, phong bế tim là phần xạ và là do kích thích các dây thần kinh phế vị. Ví dụ về hiện tượng này đã thấy ở những bệnh nhân có tái phình thực quản, khối u trung thất, bệnh túi mật, bệnh xoang cảnh, đau dây thần kinh thiệt hồn, kích thích màng phổi và phổi. Tuy nhiên, trong các bệnh này, tim đập nhanh phản xạ thường thuộc loại xoang nhĩ hơn là loại nhĩ - thất.

Ngắt cũng có thể là hậu quả của nhồi máu cơ tim ở nhất là khi kết hợp với sỏi tim. *Hẹp động mạch chủ* thường gây tình trạng ngắt gắng sức chủ yếu là do giảm hiệu suất của tim mặc dù có giãn mạch ngoại biên, nhưng đôi khi xảy trong lúc gắng sức, kết quả là thiếu máu cục bộ não và cơ tim và đôi khi loạn nhịp. *Hẹp dưới van động mạch chủ phi* đại ngẫu phát cũng có thể dẫn tới ngắt do gắng sức bởi tắc mạch hơn và (hoặc) loạn nhịp tâm thất (chương 192). Trong *tăng áp lực động mạch phổi nguyên phát* hiệu suất của tim tương đối cố định và những cơn suy thất phải cấp tính có thể kết hợp với ngắt (chương 191). Tuy nhiên các phản xạ thần kinh phế vị có thể lôi kéo vào bệnh này cũng như trong ngắt xảy ra với *nghẽn động mạch phổi*. Cục máu đông ở van hình cầu, ở nhĩ trái, u nhomy nhĩ trái, hoặc chùng huyết khối hoặc van nhăn tạo hoạt động không tốt có thể gây ra tắc cơ học đột ngắt ở hệ tuần hoàn và ngắt. *Tam chứng Fallot* là một dị tật tim bẩm sinh rất hay gây ra ngắt. Trong bệnh này, giãn mạch hệ thống, có lẽ kết hợp với co thắt phổi, làm tăng rất nhiều nỗi tắt (shunt) từ phổi sang trái và gây ra thiếu oxy máu động mạch, dẫn tới ngắt.

#### Ngắt xoang cảnh

Ngắt xoang cảnh bình thường nhạy cảm với căng và gây ra những xung động cảm giác truyền qua dây thần kinh Hering, một nhánh của dây thần kinh thiệt hồn tối hành tủy. Xoa bóp một hoặc cả hai xoang cảnh, đặc biệt ở người già sẽ gây ra:

1. phản xạ tim chậm lại (nhịp xoang chậm, ngừng tim xoang, thậm chí phong bế nhĩ-thất được gọi là loại đáp ứng thần kinh phế vị).

2. huyết áp giảm nhưng nhịp tim không chậm, được gọi là loại đáp ứng giảm áp. Hai loại đáp ứng xoang cảnh có thể song song tồn tại.

Ngắt do nhạy cảm xoang cảnh có thể khởi đầu bằng xoay đầu sang một bên, do deo vòng cổ chật, hoặc trong ít trường hợp do cao ráu vào vùng xoang. Song thiểu các kích thích này cũng không giúp gì cho chẩn đoán, bởi vì cơn có thể xảy ra tự phát. Cơn hicc như bao giờ cũng bắt đầu khi bệnh nhân ở tư thế thẳng, thường là đứng thẳng. Thời kỳ bất tỉnh ít khi kéo dài vài phút. Cảnh giác toàn vẹn ngay lập tức khi ý thức phục hồi. Phần lớn các ca được báo cáo đều là nam giới. Ở bệnh nhân bị choáng khi đè vào một xoang cảnh, điều quan trọng là phân biệt giữa một rối loạn nhẹ (tăng nhạy cảm của xoang cảnh) với một bệnh nặng hơn nhiều như hẹp do dâm xít vữa mạch cảnh đối diện hoặc động mạch nền so (xem chương 343).

Đã mô tả những hình thái ngắt khác nhau do mạch máu - thần kinh phế vị. Đặc biệt đau đón nhiều ở phổi tang có thể ức chế hoạt động của tim thông qua kích thích thần kinh phế vị, chẳng hạn ngừng tim trong cơn đau túi mật, khi có tổn thương thực quản hoặc trung thất khi soi phế quản, rách màng phổi hoặc màng bụng, chong mặt nhiều do bệnh mề đay hoặc tiền đình, đâm chọc các khoang của thân thể. Thỉnh thoảng bệnh nhân bị cơn đau nửa đầu nặng có thể bị hồi cơn ngắt.

**Đau dây thần kinh phế vị và thiệt hồn.** Thỉnh thoảng đau kiểu này gây ra một kiểu choáng phản xạ. Một khác, thử tự hao giờ cũng là đau rի ngắt: trong kiểu đau này đau khu trú ở dày lưỡi, thanh quản hoặc yết hầu, vùng họng nhân và tai. Có thể gây ra do chèn ép vào các chỗ dó. Cắt các nhánh thách hợp của dây thần kinh số não số 9 và số 10 sẽ làm cho bệnh giảm nhẹ. Tác dụng tim - mạch được quy cho hưng phấn các nhún vận động lung của dây thần kinh phế vị thông qua các sợi bang bẽ di từ nhau của bộ dây độc.

**Ngắt do ho (chóng mặt do thanh quản)** Đây là bệnh hiếm gặp, là hậu quả của ho kịch phát, thường là ở nam giới bị viêm phế quản mạn tính. Sau khi ho nhiều, bệnh nhân đột nhiên thấy mệt và mất ý thức nhất thời (bất tỉnh). Áp lực bên trong ngực tăng lên và cản trở máu tĩnh mạch trở về tim,

giống như thủ thuật Valsava (thở ra để chống lại thanh môn khép kín).

**Ngất kết hợp với bệnh mạch máu não** Bệnh này thường gây nên bởi chèn ép một phần hoặc hoàn toàn các động mạch lớn ở cổ. Hoạt động thể lực có thể làm giảm một cách nguy hiểm dòng máu tới phần trên của não, gây ra mất ý thức đột ngột (xem chương 343).

**SINH HỌC CỦA NGẤT** Mất ý thức trong mỗi loại ngất là do giảm oxy tới những phần não phục vụ cho ý thức. Trong các cơn ngất, rõ ràng giảm dòng máu não, giảm sử dụng oxy của não và giảm sức chống đỡ của mạch máu não. Điện não đồ phát hiện những sóng chậm điện thế cao có từ 2 đến 5 sóng trong một giây, trùng hợp với mất ý thức. Nếu thiếu máu cục bộ chỉ kéo dài ít phút, thì không có tác dụng lâu dài đối với não. Nếu nó tồn tại kéo dài, hậu quả có thể là hoại tử mô não ở các vùng giáp ranh trao đổi máu giữa các vùng mạch của các động mạch lớn dài não và tiểu não.

Khi não ngắt liên quan đến giảm dòng máu lớn não là hậu quả trực tiếp của rối loạn chức năng tim thi chắc chắn sẽ có phối hợp nhợt nhạt và xanh tím. Mặt khác, khi lối đi tuần hoàn ngoại biên, thì nhợt nhạt thường rất rõ rệt và không kèm theo tim tái hoặc rối loạn hô hấp. Khi rối loạn đầu tiên nằm ở tuần hoàn não sẽ thấy mặt đỏ ửng, thở chậm và khó thở. Trong cơn, nếu nhịp tim trên 150 lần một phút chúng tôi có nhịp ngoại tâm thu, khi mạch chậm rõ rệt (dưới 40 lần một phút) gọi ý tưởng phong bế tim hoàn toàn. Ở một bệnh nhân choáng hoặc ngất có mạch tim chậm, ta phải phân biệt nguyên nhân do phản xạ thần kinh với cơn bệnh tim (Stokes - Adams). Điện tim đồ là yếu tố quyết định song nếu không có, vẫn có thể nhận biết cơn Stokes-Adams trên lâm sàng do thời gian bị kéo dài hơn, mạch tim chậm hằng định hơn, có các âm nghe được đồng thời với co thắt nhũ, các sóng co thắt nhũ (A) ở mạch tĩnh mạch hầu, cường độ của tiếng thổi nhất thay đổi rõ rệt, mặc dù nhịp đều (chương 183).

**CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CÁC TÌNH TRẠNG BỆNH CÓ HỘI CẢNH YẾU MỆT VÀ CHOÁNG NHUNG KHÔNG NGẤT** Cơn lo lắng và hội chứng tăng thông khí được bàn chi tiết ở chương 11 và 360. Choáng váng vì lo lắng, thường được giải thích là

cảm giác choáng, không mất ý thức thật sự. Các triệu chứng này không kèm theo một tái nhợt và nằm nghỉ cũng không giảm nhẹ. Chẩn đoán dựa trên các triệu chứng và có thể tái tạo một phần của bằng tăng thông khí. Hai cơ chế được biết tham gia vào cơn là giảm khí cacbonic, kết quả của tăng thông khí và giải phóng epinephrin. Tăng thông khí đưa đến giảm anhydrit cacbonic huyết - nhiễm kiềm tăng sức cản của mạch máu não và giảm dòng máu não. Hạ đường huyết nặng thường là do một bệnh nặng như u các tiểu đảo Langerhans hoặc bệnh nặng ở tuyến thượng thận, tuyến yên hoặc bệnh gan hoặc dùng quá nhiều insulin. Nếu nhẹ, thường gấp hơn, hạ đường huyết thường là loại phản ứng (chương 329) diễn ra 2-5 giờ sau khi ăn và thường không kết hợp với rối loạn ý thức. Chẩn đoán dựa vào tiền sử và dấu hiệu hạ đường huyết trong lúc có cơn.

**Chảy máu cục bộ não** thường ở đường tiêu hóa là một nguyên nhân đối khi gây ngất. Khi không đau và không nôn ra máu có thể không phát hiện ra nguyên nhân yếu mệt, choáng hoặc thậm chí bất tỉnh cho đến khi có phản ứng.

**Cơn thiếu máu cục bộ não** xảy ra ở một số bệnh nhân có hẹp các động mạch lớn của não do xơ vữa động mạch hoặc chèn ép. Các triệu chứng thay đổi rất khác nhau ở các bệnh nhân và gồm có nhìn mờ, liệt nhẹ nửa người hoặc đột bại đột ngột, té một bên thân, hoa mắt, và nói tiếng lờ nhờ. Ở cùng một bệnh nhân, các cơn giống nhau và chúng tôi có suy giảm nhất thời chức năng ở một vùng nào đó của não do tuần hoàn không thích đáng.

**Chưởng do hysteria** hay gặp hơn và thường xảy ra trong hoàn cảnh bê đát. Cơn không xảy ra khi có bộc lộ lo lắng. Rõ ràng mạch, huyết áp, sắc da và các niêm mạc không thay đổi, điều này phân biệt choáng với cơn giảm mạch máu. Chẩn đoán dựa trên bản chất kỳ quặc của cơn ở một số người có nhũng chung và đặc điểm hành vi của người hysteria.

#### Kiểu bắt đầu

Khi cơn bắt đầu trong vài giây, khả năng là ngất do xoang cảnh, hạ huyết áp tư thế, phong bế nhĩ thất đột ngột, ngừng tim thắt hoặc rung thắt. Khi các triệu chứng phát triển dần dần trong vài phút thì nên nghĩ tới tăng thông khí hoặc hạ đường huyết. Ngất bắt đầu trong khi hoặc ngay sau khi gắng sức

chỉ ra khả năng hẹp van động mạch chủ, hẹp dưới van động mạch chủ phải dài ngẫu phát hoặc nhịp tim chậm quá mức và hạ huyết áp do tư thế ở người già. Ngất do gắng sức thành thường thấy ở những người bị hở van động mạch chủ và có bệnh chén ép nghiêm trọng các động mạch não. Ở những bệnh nhân bị ngừng tim thất hoặc rung thất, mất ý thức xảy ra chậm hơn vài giây, nhanh chóng kèm theo ngừng hoạt động trên diện não đó và sau đó thường giật rung cơ ngắn hạn.

#### Tư thế khi bắt đầu con

Động kinh và các cơn ngất do hạ đường huyết, tăng thẳng khí hoặc phong bế tim rõ ràng không liên quan với tư thế. Choáng kết hợp với hạ huyết áp (tổn thương do xoang cảnh), nhịp tim nhanh ngoài tim thường chỉ xảy ra ở tư thế ngồi hoặc đứng, còn choáng do hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng có thể xảy ra ngay sau khi chuyển từ tư thế nằm sang tư thế đứng.

Các triệu chứng kết hợp như đánh trống ngực bao giờ cũng có khi có cảm giác lo lắng hoặc tăng thẳng khí, nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu hoặc hạ đường huyết. Bàn tay và mặt tê và biến bù, ù tai là những dấu hiệu đi kèm thường gặp trong tăng thẳng khí. Co giật thật sự trong con thính thường xảy ra với phong bế tim, ngừng tim thất hoặc rung thất.

Khi con diễn biến ngắn, nghĩa là từ vài giây cho đến vài phút thì chắc là do xoang cảnh hoặc một hình thái hạ huyết áp tư thế. Cơn kéo dài hơn, nhưng không đến một giờ chỉ ra hạ đường huyết hoặc tăng thẳng khí.

#### NHỮNG PHƯƠNG PHÁP KHÁM ĐẶC BIỆT

Nhiều bệnh nhân than phiền yếu mệt hoặc ngất tái diễn song lại không có cơn tự phát trong khi theo dõi, việc thử lại cơn giúp rất nhiều cho chẩn đoán. Khi tăng thẳng khí kèm theo choáng, thi có thể tái hiện nhanh và sâu trong 2-3 phút. Thủ nghiệm này cũng có giá trị chẩn bệnh, bởi lo lắng nằm bên dưới có chiều hướng giảm đi khi bệnh nhân biết rằng dấu hiệu có thể sinh ra và làm giảm nhẹ tùy ý đơn giản bằng việc kiểm soát thở.

Trong những tình trạng khác, thường sảng tỏ chẩn đoán bằng cách tái hiện cơn là mẫn cảm xoang cảnh (qua một bên xoang cảnh), hạ huyết áp tư thế thẳng

dừng, tim đập nhanh do tư thế thẳng đứng (theo dõi mạch, huyết áp và các triệu chứng ở tư thế nằm và tư thế đứng), ngất do ho (bằng cách dùng thủ thuật Valsalva). Trong tất cả các ví dụ này điểm chủ yếu không phải có gây được các triệu chứng hay không (các thủ tục đã nói thường gây được triệu chứng ở người khỏe mạnh) mà là hình thái thật của các triệu chứng xảy ra trong cơn tự phát có tái hiện được trong các cơn nhân tạo hay không. Giám sát một cách cẩn thận và liên tục điện tâm đồ kiểu Holter trong bệnh viện hoặc ghi điện tâm đồ sau 1-2 ngày bằng máy ghi sách tay nhẹ cho bệnh nhân ngoại trú là cực kỳ có ích để xác định loạn nhịp gây ra hồi cơn ngất. Giám sát có ích nhất khi nó chỉ ra hồi cơn ngất được đặc trưng bằng cơn ngừng tim, nhịp tim chậm cực kỳ hoặc loạn nhịp nhanh.

Trường hợp ngất tái diễn không rõ nguyên nhân, dùng kỹ thuật điện sinh lý trong tim với kích thích theo chương trình có thể giúp ích quyết định những dị tật tim và xác định cách điều trị hữu hiệu. Trong khi kích thích, 2/3 số bệnh nhân này cho thấy có nhịp nhanh do tim thất. Dẫn truyền bộ His chậm, co giật động nhĩ, hội chứng xoang cảnh hoặc co giật nang thần kinh phế vị.

Điện não đồ có thể giúp phân biệt ngất với cơn co giật động kinh. Trong khi cách cơn co giật động kinh có thể thấy mức độ bất thường nào đó ở 40-80% số trường hợp. Còn trong khi cách cơn ngất điện não đồ có thể bình thường.

#### ĐIỀU TRỊ

Hầu hết các trường hợp choáng đều nhẹ. Khi săn sóc bệnh nhân bị choáng trước hết hãy thuốc nôn nghỉ đến những nguyên nhân choáng đòi hỏi phải cấp cứu, trong đó có chảy máu ở ai bên trong, nhồi máu cơ tim có thể không gây đau và loạn nhịp tim. Ở người già, choáng đột ngột không có nguyên nhân rõ ràng cần phải nghĩ phong bế tim hoàn toàn, mặc dù khám mọi dấu hiệu đều âm tính.

Gặp những bệnh nhân ở giai đoạn đầu mới choáng hoặc bất tỉnh phải đặt ở tư thế cho phép dòng máu não tối đa, nghĩa là đầu thấp hơn đầu gối nếu ngồi hoặc nằm ngửa; nón quần áo chất hoặc những chỗ thắt chặt khác, đầu quay sang một bên để lưỡi không tụt vào cổ họng làm tắc thở. Kích thích ngoại biên như rắc hoặc dội nước lạnh lên mặt, lên cổ hoặc áp

khôm mặt ướt lạnh rất có ích. Nếu thân nhiệt dưới mức bình thường, thì nên đắp chăn ấm. Vì hay bị nôn, cho nên cần đề phòng hít chất nôn vào. Nên xoay đầu sang một bên và cần cho vật gì đó vào miệng cho đến khi bệnh nhân tỉnh lại. Dùng cho bệnh nhân ngồi dậy cho đến khi hết cảm giác người mệt lả; khi ngồi dậy phải được theo dõi cẩn thận trong 3 phút.

Việc để phòng choáng phụ thuộc vào các cơ chế có liên quan. Trong choảng thông thường do mạch máu - thần kinh phế vị ở thiếu niên, có chiều hướng xảy ra ở các thời kỳ hung phấn cảm xúc, mệt, đói, v.v... chỉ cần khuyên bệnh nhân tránh những hoàn cảnh đó là đủ. Trong hạ huyết áp tự thể, bệnh nhân phải cẩn thận dùng dây khòi giường đột ngột. Trước hết họ nên vận động chậm trong ít giây, sau đó ngồi tựa thành giường và nếu chắc không thấy choảng vẫn còn hoảng sợ thì mới bắt đầu di. Ngủ có gối đầu 8-12cm và quấn dây thun quanh bụng, di tết tắt thun thường có ích. Các thuốc nhóm ephedrin có thể giúp ích nếu không gây mất ngủ. Nếu không có chống chỉ định, thì ăn nhiều muối để làm tăng khối lượng dịch ngoài tế bào có thể có lợi.

Trong hội chứng hạ huyết áp mạn tính tự thể thẳng đứng, các thuốc corticosteroid đặc biệt (fludrocortisone acetate dạng viên, dùng 0,1-0,2 mg/ngày với liều chia nhỏ) đã làm giảm nhẹ trong một số trường hợp. Bó chân và ngủ với đầu và vai kê cao là tốt.

Điều trị ngất do xoang cảnh trước hết phải gồm hướng dẫn cho bệnh nhân những biện pháp giảm bớt những nguy hiểm do ngất (xem ở dưới). Nói lồng tiếng áo và bệnh nhân nên tập xoay cả người hơn là chỉ xoay riêng đầu khi nhìn sang một bên, nên dùng thuốc nhóm atropin cho những bệnh nhân có nhịp tim đập chậm rõ rệt hoặc ephedrin cho bệnh nhân hạ huyết áp trong cơn ngất. Nếu atropin không có kết quả, nên đặt máy tạo nhịp tim ở tâm thất phải. Chiếu tia X-quang hoặc cắt bỏ dây thần kinh ở xoang cảnh có vẻ có kết quả thuận lợi cho một số bệnh nhân, song ít khi cần đến. Một khi đã kết luận cơn ngất do hẹp các động mạch lớn của não thì phải xem xét tới các biện pháp phẫu thuật được bàn tới ở chương 343.

Việc điều trị các loại loạn nhịp tim có thể gây ra

ngất được bàn tới của chương 183. Điều trị hạ đường huyết xin xem ở chương 329 và choảng do thông khí và hội chứng hysteria ở chương 11.

Nguy hiểm chính của choảng ở hầu hết người già không phải là bệnh bên trong mà là gây xương hoặc chấn thương khác do ngất. Cho nên bệnh nhân bị ngất tái diễn nên phủ nền buồng tắm và bồn tắm bằng thảm cao su, và nếu được thì nhà nên trải thảm càng nhiều càng tốt. Đặc biệt quan trọng là khoảng sân nhà từ giường nằm đến buồng tắm, bởi vì người già hay bị choảng khi di từ giường đến phòng vệ sinh. Di bộ bên ngoài nhà nên chọn nơi đất mềm, tránh sàn cứng, bệnh nhân nên tránh tư thế đứng thường hay gây ra cơn hơn là đi lại.

## DỘNG KINH

Dộng kinh hoặc co giật được định nghĩa là rối loạn đột ngột trong hoạt động điện của vỏ não, biểu hiện trên lâm sàng bằng triệu chứng vận động, cảm giác hoặc hành vi. Động kinh có thể do nhiều nguyên nhân, là quan trọng để chẩn đoán phân biệt với ngất khi hồi co giật động kinh diễn ra không có báo trước hoặc tối thiểu và hậu quả là chỉ mất ý thức chút ít. Động kinh (được bàn ở chương 342) là thuật ngữ dùng để mô tả các cơn hay tái phát, sau hàng tháng hay hàng năm, thường theo một hình thái lâm sàng rõ ràng khuôn.

**ĐẶC DIỂM LÂM SÀNG CỦA ĐỘNG KINH** Xin xem giải thích chi tiết các loại động kinh sinh lý bệnh và cách điều trị ở chương 342. Mục đích ở đây là nhắc lại vấn đề các thể loại động kinh xảy ra (Bảng 12-2), vạch rõ biểu hiện lâm sàng, đặc biệt là phân biệt với ngất. Trong tiến trình của nhiều bệnh thực thể có thể xảy ra cơn động kinh duy nhất; lầm quan trọng của nó là ở chỗ xác định sự liên quan của hệ thần kinh trung ương vào quá trình bệnh lý.

### Động kinh cục bộ

Sự xuất hiện các biểu hiện vận động hoặc cảm giác khu trú cho ta tái liệu lâm sàng để khu trú tôn thường ở não. Mắt lắc và đầu xoay sang một bên (động kinh không muốn) thường chỉ rõ rằng có một ổ bị kích thích ở vùng trán trước bên đối diện. Động kinh Jackson bắt đầu bằng vận động giật rung ở một phần thân thể, thường là ngón tay cái, khòe

mêng hoặc ngôn chán cái, rồi lan ra các nhóm cơ gần kề trong vài giây hoặc trong vài phút. Cơn động kinh có thể tiến dần lôi cuốn cả một bên thân người rồi lan ra khắp người, kèm theo bối rối. Động kinh Jackson hầu như bao giờ cũng kèm theo diễn nỗi đau giữa các cơn bình thường.

#### **Động kinh cục bộ phức hợp (thùy thái dương hay động kinh tâm thần vận động)**

Nó khác với động kinh vận động toàn thân ở chỗ:  
1- thường có linh giác xuất hiện do giảm tải ở các phần tự chủ, phủ tạng và vùng khứu giác của thùy thái dương và hệ viễn

2- mất hiểu biết và tiếp xúc với môi trường, thường kết hợp phức hợp vận động hoặc hành vi mà bệnh nhân quên mất sau khi lên cơn. Thể hiện của linh giác gồm ám giác (khứu giác, vị giác, thị giác hoặc thính giác), ảo tưởng (không gian méo mó, sự co rút hoặc hình có góc), sai lệch trong nhận thức (đa thấy - cảm giác quen thuộc, chưa thấy bao giờ - cảm giác không quen hoặc trí nhớ hồi qui) và thay đổi tình cảm (lo lắng, sợ và rất hiếm khi là giận dữ).

Động kinh có thể kết thúc chỉ bằng yếu tố chủ quan hoặc có thể tiến dần tới giai đoạn vận động thường với rõ ràng bằng những vận động lặp đi lặp lại như chép miếng, nuốt, cởi quần áo, nói năng rời rạc hoặc khó khăn.

Động kinh cục bộ phức hợp bắt đầu đột ngột thường chỉ ra một rối loạn của thùy thái dương và liên quan với hệ viễn. Cần phải khám đầy đủ để tìm nguyên nhân.

#### **Động kinh co cứng - giật rung (cơn lẩn)**

Động kinh vận động toàn thân bắt đầu đột ngột không báo trước là một trong những chỉ dẫn thông thường nhất rằng vỏ não bị lôi cuốn vào quá trình bệnh. Cơn lẩn thường bắt đầu bằng mở mắt, mênh, gấp và giang tay, duỗi chân. Giai đoạn co cứng của cơn thường được báo trước bằng co cứng các cơ hô hấp dần tới phát ra âm. Những dấu hiệu vận động này được tiếp theo bằng cứng hàm, nhiều khi rách lưỡi, ngừng thở kèm theo trạng thái quá thừa và tim tái, dài đầm và mất tự chủ đại tiện nhưng ít gấp hơn. Giai đoạn co cứng của cơn động kinh thường chỉ kéo dài 15-30 phút, tiếp ngay theo là giai đoạn giữ nang có đặc điểm là co cứng cơ mạnh, nhịp nhàng, ảnh hưởng đến toàn thân kể cả các cơ

hở hắp. Cú động mắt, nhún mặt, không thể biểu hiện rõ rệt. Các vận động rung giài giảm đi về biến độ và tần số và hết cơn thường thường trong 1-2 phút. Thở bình thường và hồi phục và bệnh nhân buồn ngủ, sau ít phút có thể tỉnh dậy, song ngủ thiếp, mệt và lú lẫn sau cơn thường xảy ra và có thể dai dẳng trong nhiều giờ. Sau đây sau cơn cũng thường gặp.

Cơn toàn thân xảy ra trong tiến trình của một bệnh thực thể nặng có nghĩa hệ thần kinh bị lôi cuốn vào rối loạn cần phải được đánh giá và thăm dò cẩn thận. Một cơn như thế có thể di kèm sốt cao, hạ natri huyết, nhiễm toan chuyển hóa, ngừng ruou hoặc thuốc, suy thận hoặc gan, chứng tỏ có bệnh não chuyển hóa, không cần đặt vấn đề về một bệnh thần kinh riêng biệt khác. Việc xác định một bệnh não chuyển hóa phải dựa vào các bằng chứng về bệnh có hệ thống và chú ý đặc biệt loại trú nhiễm khuẩn bởi nhiễm, hoặc một tổn thương mạch máu hoặc tan sản ở trong hệ thần kinh trung ương. Đánh giá hệ thần kinh trung ương bao gồm tiền sử chi tiết, khám thần kinh chi tiết để tìm thiểu năng thần kinh khu trú và trong nhiều trường hợp làm điện não đồ, chụp cắt lớp quét đông (có máy vi tính trợ giúp). Nếu nghi nhiễm khuẩn, phải xét nghiệm dịch não - tủy. Động kinh tái diễn (tình trạng động kinh) chứng tỏ chức năng vỏ não bị tổn thương, cần được điều trị tích cực để phòng tổn thương não do thiếu oxy và khi cơn đã hết - cần thăm khám toàn diện để tìm nguyên nhân.

Một cơn toàn thân riêng biệt xảy ra ở một người bình thường khỏe mạnh, không có triệu chứng gì, được gia đình và những người ngoài chứng kiến để phân biệt với ngất. Khô đánh giá hơn là trường hợp bất tỉnh đột ngột xảy ra không báo trước không có ai quan sát làm chứng, hoặc "cơn hụt hẫng" không cử động (cơn động kinh nhỏ không diễn hình). Cơn này khó phân biệt với ngất. Lú lẫn sau cơn hoặc tình trạng thần thõ, tổn thương như rách lưỡi, són đại hoặc là dùn hay đau cơ bắp gọi nghĩ tới co giật. Một biểu hiện lâm sàng thông thường là cơn giật rung đột ngột ngắn xảy ra khi thực hiện một thủ thuật như phẫu thuật hoặc thủ thuật về răng. Bệnh nhân thường đang ở tư thế ngồi và cơn được coi là do thiếu máu cục bộ não kết hợp với hạ huyết áp

và nhịp tim chậm có hệ thống đi kèm ngắt do mạch máu - thần kinh phế vị. Thường chỉ có hai hoặc ba cù động giật rung, không có giai đoạn cung trước, khởi nhanh và không có triệu chứng sau cơn. Những bệnh nhân này nên khám thần kinh và làm điện não đồ và nếu bình thường thì nên điều trị để bệnh nhân yên tâm chứ không dùng thuốc chống co giật. Không có dấu hiệu chỉ dẫn về tổn thương não bên trong ở những bệnh nhân này.

Còn toàn thân có thể được báo trước đặc biệt hoặc bằng linh giác và việc chú ý đến các triệu chứng này có tầm quan trọng để khu trú ở động kinh, giúp phân biệt cơn với ngắt. Ù tai hoặc tế công chỉ rõ thùy đỉnh bị đánh dập vào, cảm giác nhìn và thính giác gợi ý tới khu trú ở thùy chẩm - thái dương, cảm giác tâm lý và nhận thức phức tạp hơn có thể đi kèm các cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua (chương 343) song trong trường hợp này các triệu chứng thường tồn tại trong nhiều phút hoặc nhiều giờ.

#### **Động kinh cơn vắng (cơn nhỏ)**

Động kinh cơn vắng, trái với cơn lớn, được ghi ché bằng thời lưu ngắn và mức độ bất tỉnh kèm theo biểu hiện vận động tối thiểu. Bất đầu đột ngắt và thường chỉ biểu hiện bằng nhìn chằm chằm hoặc ngừng hành vi đang diễn ra; có thể kèm theo cuồng động các mi mắt hoặc một chút co giật ở mặt. Khoảng 5-10 giây và bệnh nhân, già dinh hoặc giáo viên có thể không nhận thấy cơn. Mất trương lực tư thế (còn vô trướng hoặc bất động) và ngắn khi xảy ra nhưng nếu có thì phải phân biệt với ngắt. Điện não đồ có giá trị chẩn đoán trong các trường hợp này. Có ba sóng nhọn trong một giây và các giảm tải sóng. Tình trạng này chỉ rõ rối loạn cụ thể chung hoạt động điện của não, đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc đặc hiệu (xem chương 342).

#### **CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT ĐỘNG KINH VÀ NGẮT**

Phải phân biệt ngắt với các rối loạn chức năng não do động kinh gây ra. Động kinh có thể xảy ra ban ngày hoặc ban đêm, bất kể tư thế của bệnh nhân; ngắt hiếm xảy ra khi bệnh nhân nằm, ngoại lệ thường gặp là cơn Stokes - Adams. Sắc da của bệnh nhân không thay đổi trong động kinh, tuy có thể có tim

tai; nhợt nhạt là một dấu hiệu sống bất di bất dịch trong mọi loại ngắt ngoại trừ hạ huyết áp mạn tính tư thế thẳng đứng và hysteria; nhợt nhạt có trước khi bất tỉnh. Động kinh thường bắt đầu bằng linh giác do giảm tải ở động kinh gây ra và do đó có ý nghĩa khu trú ở não. Sau đó thường nhanh chóng trở lại bình thường hoặc bất tỉnh. Ngắt thường bắt đầu chậm chạp hơn và không có linh giác. Tồn thường do ngắt thường gấp trong động kinh và hiếm gặp trong ngắt, vì lý do chỉ trong động kinh các phản xạ bảo vệ mới mất đi ngay lập tức. Các cù động co cứng - giật rung kèm theo trận mất là một đặc điểm của động kinh và thường không có trong ngắt, mặc dù như trên đã nói, hoạt động co cứng - giật rung giống như trong động kinh có thể đi kèm những cơn chuồng. Thời kỳ mất ý thức có chiều hướng dài hơn trong động kinh so với ngắt. Són dài hay gấp trong động kinh và hiếm gặp trong ngắt; ý thức trở lại nhanh trong ngắt và chậm sau động kinh. Tâm trí lú lẫn, đau đầu, thần thờ là di chứng thông thường của động kinh; người mệt lả và bộ máy cảm giác nguyên vẹn là đặc điểm của một tình trạng sau cơn ngắt.

#### **Bảng 12-2. Phân loại cơn động kinh**

##### **I- Động kinh cục bộ hoặc thành ổ**

- A. Động kinh cục bộ đơn giản (với các dấu hiệu vận động, cảm giác, tự chủ hoặc tâm thần)
- B. Động kinh cục bộ phức tạp (tâm thần vận động hoặc thùy thái dương)

##### **II- Động kinh toàn bộ nguyên phát**

- A. Co cứng giật rung (cơn lớn)
- B. Vắng (cơn nhỏ)
- C. Rung giật cơ
- D. Vô trướng và bất động

Các đợt bất tỉnh tái diễn ở một người trẻ, nhiều lần trong một ngày hoặc trong một tháng gọi ý nhiều về động kinh hơn là ngắt. Không có một dấu hiệu nào phân biệt tuyệt đối động kinh và ngắt, song gộp lại thành nhóm và bổ sung bằng điện não đồ sẽ giúp ta phỏng đoán để phân biệt hai tình trạng bệnh đó.

## 13. RỐI LOẠN THỊ GIÁC VÀ CÁC CỨ ĐỘNG MẮT

Còn mắt, nếu không phải của số của tâm hồn thì là *tâm* gương phản ánh *sắc* khỏe của thân thể. Không thấy thuộc lâm sàng nào có thể có dù khinh nặng nếu không khám cơ quan này vì nó cho nhiều dấu mởi của các rối loạn có hệ thống như thế, và nó là phần duy nhất của thân thể trong đó có thể nhìn trực tiếp các mao và mạch máu.

Rosa

Mắt là cơ quan thị giác có cấu tạo nhằm tập trung ánh sáng vào một màngRETINA nhạy cảm với ánh sáng, đó là võng mạc. Ánh sáng vào mắt, đi qua giác mạc, thủy dịch, nhân mắt, dịch kính trước khi đi qua các lớp trong suốt của võng mạc để đến các cảm thụ quan ánh sáng ở lớp nhân ngoài.

Mức độ ánh sáng đi vào nhân mắt biến ánh lên võng mạc được mang chẩn đồng tử kiểm soát. Chỗ mờ của phần chẩn, đồng tử, có thể co lại hoặc giãn ra do tác động của các cơ móng mắt. Lúc khởi đầu quá trình thị giác, ánh sáng được các tế bào cảm thụ ánh sáng gọi là tế bào gãy và tế bào nón phát hiện. Các tế bào này chứa đựng sắc tố thị giác cho phép chúng bắt lấy những đơn vị ánh sáng gọi là photon. Một tương tác sinh lý bao gồm cả hưng phấn và ức chế diễn ra dần dần ở mức xi-náp phức tạp hơn trong nhiều loại tế bào của võng mạc. Điều này cho phép các đặc điểm của ánh sáng, tối đậm vào mắt được phân tích thành các chức năng không gian, ánh sáng, quang phổ và thời gian.

Tế bào gãy và tế bào nón khác nhau về khả năng. Tế bào gãy phát hiện ánh sáng có cường độ thấp; phân biệt kém hình ảnh và không phát hiện màu. Chức năng của tế bào nón ở cường độ ánh sáng cao, cho hình ảnh tốt và dân xếp nhìn màu. Tế bào nón có nhiều ở trung tâm võng mạc, hoàng điểm. Hoàng điểm có hổ sông và hổ nhỏ tròn. Hổ nằm cách bờ đáy thị giác 3 mm về phía thái dương. Đó là vị trí có thị lực tốt da (bình thường 20/20). Thị lực giảm nhanh ở vùng quanh hoàng điểm, nói một độ tế bào hình nón giảm đột ngột. Tế bào gãy nhiều hơn tế bào nón ở võng mạc người (100 triệu tế bào gãy/60 triệu tế bào nón), không có ở hổ nhỏ và tập trung cao nhất ở hổ sông góc 20°, rồi giảm dần ở ngoại biên.

Sự phân bố tế bào hạch võng mạc song song với tế bào nón. Ở hổ nhỏ một số tế bào hạch duy nhất nối liền qua tế bào hạch cực với từng tế bào nón riêng biệt theo tỷ lệ 1/1 làm cho phân biệt thị giác đạt tối đa. Một khi việc chế biến ban đầu các thông tin thị giác được hoàn tất ở võng mạc, việc phân tích tiếp tục giống như các xung động điện từ tế bào hạch thông qua các sợi thần kinh ở thị giác thần kinh đến nhân gối bên. Sau khi đi qua nồi xi-náp các sợi phóng chiếu thông qua đường dẫn truyền - gối - cua để tới vỏ não thị giác. Chức năng thị giác được phân loại thành cảm giác hình thù, cảm giác màu và cảm giác định hướng.

**CẢM GIÁC HÌNH THỦ** được thử nghiệm trên thực hành lâm sàng bằng xác định thị lực, đó là thử nghiệm chức năng hoàng điểm. Đây là một phần của bài cũ khám y học đây dù nào, bất kỳ có triệu chứng hoặc không có triệu chứng. Bảng Snellen thường dùng để nhìn xa, đặt cách bệnh nhân khoảng 6m. Bảng gồm những chữ có kích thước tăng dần. Khoảng cách mỗi kích thước đối diện với 1 góc 5° được chỉ rõ ở đọc mép hình vế. Một bệnh nhân có tật khúc xạ phải điều chỉnh sẽ đeo kính để thử. Thị lực bình thường là 20/20. Nếu bệnh nhân chỉ có thể đọc hàng 20/30, thì ghi thị lực là 20/30. Nếu bệnh nhân không đọc được cả chữ E to ở trên đầu, thì cho dừng lại gần. Lúc đó có thể ghi thị lực là 10/400 chẳng hạn, nếu bệnh nhân chỉ có thể đọc chữ đó cách 10 feet (khoảng 3m). Thủ thị lực qua lỗ nhìn nếu bệnh nhân không đọc được dòng 20/30. Một bệnh nhân giảm thị lực thả phát do tật khúc xạ thì nên cho đọc gần 20/20 qua lỗ nhìn vì các tia ánh sáng gần xít nhau sẽ được truyền qua lỗ. Nếu lỗ cũng làm tăng điểm thị lực thả nên nghĩ tới một nguyên nhân khác làm giảm thị lực như đục các mao trừng của mắt, hoặc bệnh ở hoàng điểm hay thị thần kinh. Thị lực điều chỉnh bằng kính hoặc kính tiếp xúc đến 20/200 hoặc ít hơn ở hai mắt hoặc thị trường dưới  $10^{\circ}$  ở trung tâm được coi là mù ở Mỹ và bệnh nhân được Hội người mù đăng ký vào trại người mù.

**CẢM GIÁC MÀU** Nhiều tật chức năng thị giác được đặc trưng bằng nhìn màu sai. Chẳng hạn, không phân biệt được màu đỏ và xanh lục, tuy nhìn màu trắng bình thường, trong vài trường hợp hoàng điểm (do nguyên nhân nhiễm độc hoặc thoái hóa), trong bệnh thần kinh thị giác (do xơ cứng rải rác, đục tổ, thuốc hoặc suy dinh dưỡng, như xảy ra trong giảm thị lực do thuốc lá - rượu). Các thử nghiệm định

lượng hay dùng nhất để thử cảm giác màu là tấm nhiễu màu Ishihara để xác định khuyết tật phân biệt màu đỏ - xanh lục, và các hình Hardy - Rand - Ritler (HRR) có ích để phát hiện khuyết tật đỏ - xanh lục và xanh lục - vàng. Đối với một số công việc, cần phải chứng minh có khả năng nhìn màu thích đáng. Màu màu đỏ - xanh lục đã truyền hoặc các kiểu mà màu đã truyền khác được xem xét trong "Sổ tay chẩn đoán và điều trị mắt" (xem tài liệu tham khảo).

**CẢM GIÁC ÁNH SÁNG** Cảm giác ánh sáng được đánh giá bằng khám thị trường. Thị trường bao thường chỉ rõ tồn tại một phần của đường dẫn truyền thị giác từ võng mạc tới vỏ não. Một phương pháp qui ước để do thị trường là do thị trường vận động (máy đo thị trường bán cầu Goldmann), gồm di chuyển một mục tiêu để xác định những điểm có nhạy cảm bằng nhau ở hai thị trường (Anderson). Bệnh nhân cho biết khi nào nhìn thấy mục tiêu, chỉ rõ khi nào mục tiêu biến mất và khi nào xuất hiện trở lại. Bằng cách đó có thể vẽ chính xác các khuyết tật từ ngoại biên tới trung tâm hoặc cố định bố. Thủ nghiệm đối chiếu thị trường một mắt bằng một miếng gạc hoặc đinh ghim có đầu trắng, so sánh chu vien thị trường của bệnh nhân với thị trường chu vien của người khám. Thị trường được coi là bình thường nếu bệnh nhân nhìn thấy  $90^{\circ}$  về phía trước,  $50^{\circ}$  về phía mũi,  $50^{\circ}$  bên trên và  $65^{\circ}$  phía dưới.

Mỗi chỉ số này của chức năng thị giác có thể bị ảnh hưởng riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau. Thị lực giảm như vậy có thể do bất thường về khúc xạ của mắt hoặc do tổn thương ở võng mạc, thần kinh thị giác hoặc những phần não có liên quan.

## RỐI LOẠN THỊ GIÁC VÀ ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN THỊ GIÁC

**GIÁC MẮC.** Diện khuyết xạ chủ yếu của mắt, dễ bị các tác dụng nguy hại của môi trường kể cả tiếp xúc trực tiếp (cẩn thương trực tiếp, bị khô, nồng lượng tia xạ hoặc ion - hóa), nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virus, nhất là herpes simplex và herpes zoster, nấm, ký sinh vật), viêm, đôi khi kết hợp với các bệnh da hệ thống như viêm da dị ứng, sarcoid, pemphigus và ban đỏ da dạng (hội chứng Stevens-Johnson). **Viêm giác mạc** là viêm hoặc nhiễm khuẩn giác mạc. Thường kết hợp với viêm mống mắt hoặc màng mạch nhô gồm mống mắt, thê mi, màng mạch (viêm màng bồ

dào). Viêm giác mạc kết hợp với viêm màng mạch nhô hoặc viêm mống mắt, thường thấy trong bệnh Reiter, hoặc thỉnh thoảng trong bệnh Behcet. Viêm giác mạc và viêm màng mạch nhô cũng có thể xảy ra trong nhiễm herpes simplex, bệnh sarcoid (chương 270), và bệnh chất tạo keo mạch máu (chương 269). Rối loạn chuyển hóa cũng có thể gây đục giác mạc bởi vì giác mạc có thể tích trữ chất có quá nhiều ở trong thân thể. Trong chứng tăng canxi huyết thử phát của bệnh (chương 270), cường năng tuyển cản giáp (chương 336) và ngộ độc vitamin D (chương 337), các chất can xi, phốt phat và cacbonat kết tủa dưới biểu mô giác mạc trên một bình diện tương ứng với khe mi, gọi là bệnh giác mạc hình giải băng; các tinh thể cystin đóng lại trong bệnh rối loạn cystin (chương 308); các chất este của cholesterol trong chứng tăng cholesterol huyết (vòng cung tuổi già) (chương 315); các tinh thể chloroquin trong khi chữa ban luput đỏ dạng đĩa, polysaccharid trong bệnh Hurter (chương 319) và chất đồng trong thoái hóa gan hình đậu (vòng Kayser-Fleischer) (chương 311). Ghép giác mạc để phục hồi thị giác có thể làm khi giác mạc có nhiều sẹo và (hoặc) đục.

**ĐỒNG TỦ.** Kích thước bình thường của đồng tử do mức ánh sáng đi vào mắt quyết định. Đồng tử không đổi xứng nhau (đồng tử không đều), phản xạ đồng tử với ánh sáng bình thường và điều tiết có thể là bình thường. Chứng đồng tử không đều bệnh lý xảy ra khi có tồn thương thần kinh giao cảm (hội chứng Horner) và phó giao cảm (liệt vận nhãn nội tại). Hội chứng Horner có đặc điểm là thu đồng tử cùng bên, phản xạ bình thường, sụp mi một phần và thỉnh thoảng rối loạn tiết mồ hôi ở mặt. Liệt vận nhãn nội tại (dây thần kinh số não số 3) gây ra giãn đồng tử cố định hoặc đáp ứng kém, co lại khi nhổ pilocarpin 1%. Dùng nồng độ pilocarpin thấp cho phép thấy thuốc phân biệt liệt giãn thần kinh số não số 3, giãn đồng tử do thuốc (atropin) và đồng tử do trương lực cơ Adie. Thủ nghiệm này được mô tả chi tiết trong tài liệu tham khảo của Rose.

**THỦY DỊCH VÀ GIỌC ỒM** Giọt ồm là một bệnh trong đó nhãn áp tăng cao, truyền qua thủy dịch làm tổn hại thần kinh thị giác. Thủy dịch do biểu mô của thể mi tiết ra, có chức năng nâng đỡ chuyển hóa của nhân mắt không có mạch máu và giác mạc. Mức nhãn áp là sự chênh lệch giữa tỷ lệ tạo thành thủy dịch và việc chống lại đồng ra của nó qua màng lưới vùng bể iải ống Schlemm và các tĩnh mạch nước.

Hầu hết trường hợp glôcôm đều do đồng ra mắt thường từ tiền phòng gây ra chứ không phải tạo ra quá nhiều thủy dịch.

Glôcôm là nguyên nhân mù lòa thứ hai ở Mỹ. Khoảng 1/50 triệu người trên 35 tuổi mắc bệnh. Ước lượng ở Mỹ có khoảng 1 triệu người bị glôcôm mà không biết. Cho nên phát hiện glôcôm là một vấn đề y tế công cộng lớn. Do nhãn áp là một phần của việc khám mắt thường ngày. Nhãn áp trên 22 mm Hg (máy đo Schiotz) là bất thường, song vì nhãn áp thay đổi nhiều trong ngày có thể diễn ra ở bệnh nhân glôcôm, kể cả các trị số bình thường, nên điều quan trọng là phải khám đĩa thị để tìm dấu hiệu glôcôm. Lỗm đĩa thị thường rộng ra theo chiều dọc trước khi mất thị trường và lỗm đĩa thị không đổi rộng có thể là một dấu hiệu sớm. Với tổn hại thần kinh tăng dần do glôcôm, mô thần kinh mất đi, teo thần kinh thị giác phát triển cùng với những thay đổi ở cả đường viền (lõm) và màu sắc (nhạt) ở đĩa thị.

Các loại glôcôm chủ yếu là góc mở, góc khép, bẩm sinh và thủ phát.

**Glôcôm góc mở.** Glôcôm góc mở, xuất hiện như một biến chứng của tắc mạn tinh tái hấp thu thủy dịch ở mạng vùng bê. Glôcôm góc mở thường không có triệu chứng và hiếm gây ra đau ở mắt hoặc phù nề giác mạc. Mắt thị lực xảy ra trước hết ở thị trường ngoại biên và thị lực vẫn giữ được bình thường rất lâu về sau.

Chẩn đoán nhờ do nhãn áp thấy cao và soi góc tiền phòng. Quản lý trước hết phải theo dõi cẩn thận, và do nhãn áp nhiều lần, đánh giá thị trường, soi đáy mắt để đánh giá thận trọng lỗm đĩa thị.

Chữa glôcôm góc mở trước hết là nội khoa. Các thuốc tiết cholin (pilocarpin hoặc carbachol) và thuốc phong bế tiết adrenalin bê ta (timodol), làm hạ nhãn áp sau khi nhô. Thuốc ức chế men anhydrase carbonic (acetazolamide hoặc methazolamide) có thể có lợi.

Phẫu thuật để ngăn ngừa mất视力 thị giác chỉ cần thiết cho một số ít bệnh nhân. Tạo hình bê bằng tia laser hoặc tạo lỗ rò từ tiền phòng tối khoảng dưới kết mạc là những kỹ thuật thường được dùng.

**Glôcôm góc khép.** Glôcôm góc khép phát triển khi đồng thủy dịch ra bị trở ngại do tiền phòng mắt bị hẹp. Mô ở ngoại biên móng mắt phủ lên mạng vùng bê, ngăn cản thủy dịch di ra. Tắc có thể diễn

ra cấp tính, thường ở một bên mắt. Mắt đỏ và đau, đồng tử có thể giãn và không phản ứng với ánh sáng. Thị giác rối loạn. Glôcôm góc khép mạn tính có thể diễn biến kéo theo mất thị giác, đồng tử giãn và đau. Soi góc tiền phòng là cần thiết để phân biệt với glôcôm góc mở trong trường hợp bắt đầu bán cấp hoặc mạn tính.

Glôcôm góc khép có thể bị kích thích do dùng thuốc làm giãn đồng tử. Vì góc bị hẹp sẽ tạo điều kiện cho biến chứng này, cho nên điều quan trọng, đặc biệt với bệnh nhân trên 50 tuổi là phải khám tiền phòng trước khi dùng thuốc giãn đồng tử.

Chữa glôcôm góc khép cấp tính là cấp cứu y học. Tiêm tĩnh mạch mannitol, tiêm acetazolamide, nhỏ pilocarpin hoặc timodol để chống lại tăng nhãn áp. Có thể phẫu thuật sau khi chữa nội khoa để tạo sự lưu thông giữa tiền phòng và hậu phòng.

**Glôcôm bẩm sinh.** Đây là một nguyên nhân hiếm gặp của glôcôm góc mở, xuất hiện do rối loạn sinh sản các cấu trúc của góc tiền phòng. Có thể dẫn tới mất thị giác, mất to ra, tổn thương giác mạc. Phát hiện sớm là quan trọng, sau đó phẫu thuật và dùng thuốc.

**Glôcôm thủ phát.** Có thể xảy ra như một biến chứng của một bệnh hệ thống hoặc là kết quả của một rối loạn khu trú ở mắt. Các bệnh hệ thống và thuốc có thể kết hợp với glôcôm là: (1) Các bệnh máu: bệnh bạch cầu, tế bào hình lưỡi, Waldström, chứng tăng globulin phân tử lớn trong máu; (2) các bệnh chất tạo keo: viêm cột sống cổ khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh sarcoid; (3) bệnh dị ứng (dùng corticosteroid); vết châm Ota; (4) các bệnh nhiễm khuẩn: bệnh rubeon bẩm sinh, bệnh giun chỉ; (5) các bệnh chuyển hóa: thoái hóa dạng tinh bột, hội chứng Marchesani; (6) rối loạn cơ xương: hội chứng Conradi; tạo xương bất toàn; (7) các bệnh tần sán: di căn tới mạng vùng bê; (8) Hội chứng u thần kinh - da ngoại bì: u xơ thần kinh, hội chứng Sturge - Weber; (9) các bệnh phổi: hen và thũng khí phổi (dùng corticosteroid); (10) các bệnh thận: hội chứng Lowe (acid amin niệu), khối u Wilms; ghép thận (dùng corticosteroid); (11) các độc chất: amphetamine, corticosteroid, hexamethonium, reserpine và (12) các thuốc chống tiết cholin. Các rối loạn mắt tại chỗ gây ra glôcôm bao gồm chấn thương mắt, dịch chuyển nhân mắt như xảy ra trong chứng homocystin niệu và hội chứng Marfan.

**NHÂN MẮT VÀ DỤC THỦY TINH THỂ** Dục thủy tinh thể (nhân mắt), là dục có thể khu trú ở trung tâm nhân mắt, ở vùng vỏ trên mặt hoặc vùng dưới vỏ phía sau. Dục nhân mắt có thể là bẩm sinh hoặc mắc phải. Các sợi của nhân mắt bị dục để đáp ứng với những thay đổi của môi trường vật lý và hóa học ở bên trong màng bọc bẩm thiển của nhân mắt. Dục nhân mắt bẩm sinh xảy ra trong bệnh rubeon, herpes simplex, giang mai và bệnh thể vú tế bào không lõi. Dục nhân mắt mắc phải có thể là kết quả của chấn thương, tia xạ, thuốc, rối loạn chuyển hóa hoặc tuổi tác (dục nhân mắt tuổi già). Đã mô tả hai loại dục nhân trong bệnh dài thảo đường là thể chuyển hóa (hoặc bong tuyết) và thể tuổi già. Dục nhân bong tuyết thường gặp trong bệnh dài thảo đường phụ thuộc insulin và bắt đầu ở vùng dưới vỏ. Dục nhân mắt tuổi già xảy ra sớm hơn ở người dài thảo đường so với người đối chứng và chín nhanh hơn nhiều. Những rối loạn chuyển hóa khác có biến chứng dục nhân mắt bao gồm hạ can-xi huyết (chuỗi 366) galactosa - huyết (chuỗi 314) và hạ đường huyết. Dục nhân mắt khu trú ở nhân sau xảy ra ở trên 1/3 bệnh nhân có loạn di động cơ do trướng lực. Điều trị hệ thống bằng corticosteroid thúc đẩy hình thành dục nhân mắt dưới vỏ sau. Dục nhân mắt cũng có thể kết hợp với những bệnh sau đây: (1) rối loạn nhiễm sắc thể: hội chứng Alport, hội chứng mèo kêu, hội chứng Conradi; hội chứng Crouzon, hội chứng Turner; (2) Các bệnh chuyển hóa và dinh dưỡng: axit amin niệu (hội chứng Lowe), bệnh Fabey, thiếu vitamin D; thiểu năng tuyến cận giáp, thiểu năng tuyến giáp, thoát huyết mucopolysaccharid, bệnh Wilson; (3) các bệnh nhiễm khuẩn: bệnh ấu trùng sán dây mắc phải, bệnh phong, bệnh giun chỉ và bệnh do toxoplasma; (4) các độc chất: corticosteroid, haloperidol và các thuốc co đồng tử.

Các triệu chứng thị giác của dục nhân mắt gồm kia mắt, nhìn gần mờ, nhìn đeo (song thị một mắt) loạn tiếp nhận màu, thị lực giảm. Mối liên nhân mắt dục có thể phục hồi thị giác.

**THỦY TINH DỊCH** (dịch kính). Dịch kính có những thay đổi lý hóa đáng kể cùng với tuổi. Dục dịch kính hay gặp nhất bắt đầu hàng những "đám trời nồi" xuất hiện như những vết xám hoặc đen, hoặc những vết dài, không đều di chuyển cùng với cử động của mắt. Chảy máu dịch kính thường xuất hiện từ mạch máu võng mạc, có thể phản tán tồn tại ở trong xoang dịch kính. Chảy máu ở át có thể làm

giảm thị lực nghiêm trọng. Chảy máu dịch kính và tạo thành mảng thủy trong bệnh võng mạc do dài thảo đường, tắc tĩnh mạch võng mạc bẩm sinh, chấn thương, tổn thương hoàng điểm hình đĩa, u hắc tố ác tính ở màng mạch, chảy máu dưới màng nhện. Bệnh Benson (Asteroid hyalitis) có đặc điểm là dục dịch kính màu vàng, nhỏ, có chứa xà phòng canxi (palmitat hoặc stearat). Bệnh này là loạn dưỡng dịch kính có thể xảy ra ở bệnh nhân dài thảo đường, song cũng thường thấy ở bệnh nhân không có bệnh mắt. Dục dịch kính cũng có thể xảy ra trong thoát hóa dạng tinh bột tiền phát. Trong sarcoma tế bào luối vàblastoma võng mạc có thể thấy tế bào u trồi lên bệnh trong dịch kính. Cắt bỏ dịch kính, một tiến bộ có ý nghĩa nhất trong điều trị bệnh dịch kính, được dùng để làm mất dục dịch kính và làm giảm hoặc ngăn ngừa co kéo dịch kính - võng mạc. Sinh thiết dịch kính có thể có ích cho việc xác định chẩn đoán khi nghi ngờ thoát hóa dạng tinh bột hoặc khối u sarcoma tế bào luối.

**VỐNG MẠC** Bệnh mạch máu võng mạc có tiềm năng gây mù lòa và có thể kết hợp với nhiều bệnh lý y học cơ bản. Mức độ nặng của biến đổi động mạch trong bệnh võng mạc do tăng huyết áp chẳng hạn có tương quan mật thiết với mức tăng huyết áp hệ thống. Độ I chỉ thấy động mạch mỏng đi vừa phải và phản xạ - động mạch hình sợi bạc. Độ II có đặc điểm là có khuyết tật chỗ giao tiếp động - tĩnh mạch, xuất tiết nhiều và xuất huyết dạng mành vụn. Độ III bao gồm phù võng mạc, xuất huyết, các vết nứt bong lỏng, cái này do thiếu máu cục bộ ở các lớp nội thần kinh; độ IV gồm các dấu hiệu của độ III cộng với phù gai, nhiều khi với sao hoàng điểm do xuất tiết nhiều.

Các vết bong lỏng là dấu hiệu xác nhận tăng huyết áp ác tính, song còn thấy trong bệnh thiếu máu, bệnh bạch cầu, bệnh chất tạo keo mạch máu, rối loạn protein huyết, viêm nội tẩm mạc nhiễm khuẩn và dài thảo đường. Đây là tổn thương mắt hay gặp nhất trong hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (SIDA); những biểu hiện khác ở võng mạc của SIDA bao gồm viêm võng mạc do cytomegalovirus và viêm quanh tĩnh mạch võng mạc.

Bệnh võng mạc do dài thảo đường được phân loại thành hai nhóm: (1) bệnh võng mạc có sở có đặc điểm là phình động mạch nhỏ, xuất huyết, vết bong lỏng, xuất tiết nhiều, nói tắt các mạch máu nhỏ bên trong võng mạc, chảy máu tĩnh mạch, (2) bệnh võng

mạc tăng sản đặc trưng bởi nhiều mạch máu mới, phủ hoàng điểm, thường dẫn tới giảm thị lực xuống tới 20/200 hoặc xấu hơn. Làm động bằng ánh sáng toàn bộ võng mạc có lợi cho việc làm chậm mù lòa ở những bệnh nhân này.

Mù vĩnh viễn có thể là kết quả tắc động mạch võng mạc trung tâm (Central Retinal Artery - CRA). Khám mắt thấy dòng máu trong các tinh mạch bị cắt thành nhiều đoạn như tua tàu chở hàng, võng mạc đặc trắng như sữa và vết đỏ màu anh đào ở trung tâm do nhìn thấy mạch máu của màng mạch (hình A4-2). Tắc CRA là trường hợp cần cấp cứu nhẩn khoa, choc thủy dịch để làm hạ nhãn áp là phương pháp tốt nhất để làm tăng dòng máu. Phải nhanh chóng tách CRA khi có xơ vữa ở động mạch cảnh cùng bên, động mạch chủ, hoặc tim. Những nguyên nhân tắc CRA khác bao gồm viêm động mạch (thái dương) tế bào khổng lồ, xơ cứng động mạch, bệnh chít tạo kẹo mạch máu và tình trạng động nhồi quái mực. Mờ chốc lát một bên mắt (chứng thoảng mù) có thể báo hiệu trước tắc CRA và (hoặc) đột quỵ sắp xảy đến. Những bệnh nhân có triệu chứng này cần được chú ý cấp cứu (xem chương 343 và 352). Bệnh tinh mạch võng mạc cũng có thể đe dọa thị giác. Tắc tinh mạch trung tâm võng mạc (hình A4-3) và các nhánh (thông thường trong cao huyết áp) và bệnh võng mạc ở động tinh mạch áp lực thấp do tuỷ máu võng mạc bị rối loạn có thể xảy ra trong bệnh tắc mạch cảnh, bệnh mất mạch, chứng globulin cao phản ứng huyết và chứng da hồng cầu.

Bệnh động máu hê thống (chứng giảm tiểu cầu, và bệnh động máu nội mạch rỉ rác) cũng có thể gây chảy máu võng mạc hoặc động tuỷ ở các mao mạch ở màng mạch dưới hoàng điểm, đôi khi kết hợp với chảy máu màng mạch và bong võng mạc. Bệnh nhân tham gia đua mô do mất thị giác từng ở (điểm). Hiếm gặp bất thường mạch máu ở võng mạc. Chứng bao gồm bệnh giãn mao mạch (bệnh Coats), bệnh u mạch máu võng mạc (bệnh Von Hippel, chương 351) và phình động - tĩnh mạch hình vòng (hội chứng Wyburn - Mason).

Ngoài những tổn thương mạch máu trong thấy, những thay đổi ở võng mạc cũng có thể làm rối loạn thị giác. Quan trọng nhất là bong hoặc rách võng mạc. Thoái hóa võng mạc có thể có nhiều dạng:

**Thoái hóa võng mạc** Thoái hóa lớp nhện cảm ngoài và biểu mô sắc tố gần kề xảy ra như một nét

đi truyền trong viêm võng mạc sắc tố. Bệnh diễn ra với mất thị giác về đêm, sau đó suy giảm thị giác ngoại biên và có thể cả trung tâm. Những rối loạn da hê thống bao gồm thoái hóa võng mạc là do chứng vô betalipoprotein huyết (hội chứng Bassen - Kornzweig - chương 355), chứng nhiễm lipofuscin và ron thần kinh (bệnh Batten - Mayou, chương 350), bệnh Refsum (chương 355) và hội chứng Kearns - Sayre (chương 357).

**Thoái hóa màng Bruch** Màng Bruch nằm đằng sau biểu mô sắc tố kẽm các tế bào gầy và tế bào nón. Thoái hóa đưa đến hiệu quả có những vết rạn hình dạng mạch máu kéo dài từ dia đến xích đạo. Vết rạn hình mạch máu chứng tỏ có sự kết hợp với thoái hóa rộng, lồi cuộn cả các mô dân hồi ở chỗ khác như xảy ra trong giáp u vàng dân hồi, bệnh Paget, ngô độc chi, tăng phosphat huyết gia đình.

**Thoái hóa các lớp ngoài của võng mạc** Có thể là tác dụng phụ độc của các thuốc nhóm phenothiazin. Vì các thuốc này tiếp hợp với melanin của lớp sắc tố, vậy nên dùng với liều thấp nhất. Nên thử thị trường trung tâm cứ 3 tháng một lần với các vật đỗ và trắng đối với bệnh nhân điều trị kéo dài bằng các thuốc này.

**Thoái hóa các lớp trong của võng mạc** Có thể xảy ra như một tác dụng độc phụ của chloroquin hoặc hydroxychloroquin.

**MÀNG MẠCH** Các bệnh ảnh hưởng đến màng mạch hiếm gặp và được bàn đến trong "Sổ tay chẩn đoán và điều trị mắt".

**ĐIA THỊ** Địa thị bị nhòe lên hoặc phồng lên khi phủ địa thị (hình A4-4), viêm địa thị, địa thị thế kinh (hình A4-5), thâm nhiễm các tế bào ác tính vào đầu dây thần kinh thị giác và nhiều bệnh khác nữa.

Phủ địa thị là do phủ sợi trực và ứ đọng huyết tương ở sợi trực vì tăng dịch não tủy, nề chèn ép lên khoảng dưới màng nhện quanh thần kinh thị giác. Thoát đầu thị lực bị ảnh hưởng tối thiểu, chỉ có nhìn mờ thoáng qua, co hẹp thị trường và các điểm mù to ra (hình 13 - 1C). Thay đổi ở mạch máu, nghĩa là xung huyết, ứ huyết tĩnh mạch và xuất huyết là những hiện tượng thường thấy trong phủ địa thị. Quá tắc phổ biến là khi tĩnh mạch đập tự phát trên địa thị chứng tỏ rằng áp lực dịch não tủy không cao. Thuật ngữ *giả phủ ga* thị đồng nghĩa với địa thị nhòe lên do di truyền thứ phát bởi mô dạng thể kính hoặc viễn thị.

**Viêm gai thị** là thuật ngữ phủ đia thị kết hợp với viêm thần kinh thị giác và kèm theo mù sầm. Viêm đia thị có thể xảy ra cùng với viêm thần kinh thị giác mất myelin (bệnh xo cứng rải rác, viêm tủy sống-thần kinh thị giác), thoái hóa (bệnh thần kinh thị giác Leber), thâm nhiễm tế bào ác tính hoặc rối loạn mạch máu của dâu dây thần kinh. Điều quan trọng là phải phân biệt bệnh này với viêm dây thần kinh thị giác hau nhân cầu có đặc điểm là tồn thương thần kinh mất myelin, trước hết chỉ rõ dây mắt hoặc đia thị bình thường. Viêm thần kinh thị giác hau nhân cầu gây mù và khuyết tật co đồng tử khi phản xạ với ánh sáng. So sánh đáp ứng trực tiếp của đồng tử với ánh sáng của mỗi mắt với đáp ứng gián tiếp (dáp ứng đồng cảm) là quan trọng để khu trú bên khuyết tật hướng tâm. Để xác định, đôi khi cần làm thử nghiệm chùm ánh sáng nhấp nháy. Đồng tử Marcus Gunn là đồng tử thấy co tốt hơn khi đáp ứng gián tiếp so với đáp ứng ánh sáng trực tiếp.

Phải phân biệt viêm dây thần kinh thị giác hau nhân cầu với mù do hymnia (nhìn hình nỗi nguyên vẹn, không có khuyết tật đồng tử hướng tâm). Tiêu sử chẩn thường, lạm dụng thuốc, tiếp xúc với độc chất, nghiện rượu là điểm quan trọng đối với chẩn đoán. Ở người trẻ có viêm thần kinh thị giác không rõ nguyên nhân (viêm gai thị hoặc nhân cầu), nguy cơ phát triển xo cứng rải rác vào khoảng 30-40% (chuỗi 348). Mắt khác ở bệnh nhân cao tuổi, nguyên nhân mất thị lực thông thường và khuyết tật thị trường lại là nhồi máu thần kinh thị giác (thiểu máu cục bộ thần kinh thị giác phía trước, xem hình A4-6), do viêm động mạch (thoái dưỡng) tế bào không lõi; xo cứng động mạch không viêm, hoặc tắc lưu thông thể mí sau.

Dù thị nhợt nhạt (hình A4-7) là dí chứng của hầu hết tổn thương thần kinh thị giác và có ba nguyên nhân được công nhận: (1) teo thần kinh thị giác di truyền - gia đình (hình A4-7); (2) - teo thần kinh thị giác nguyên phát làm hoại tử tế bào hạch vòng và sợi trục; (3) teo thần kinh thị giác thứ phát tiếp sau viêm gai thị và phù gai thị mạn tính.

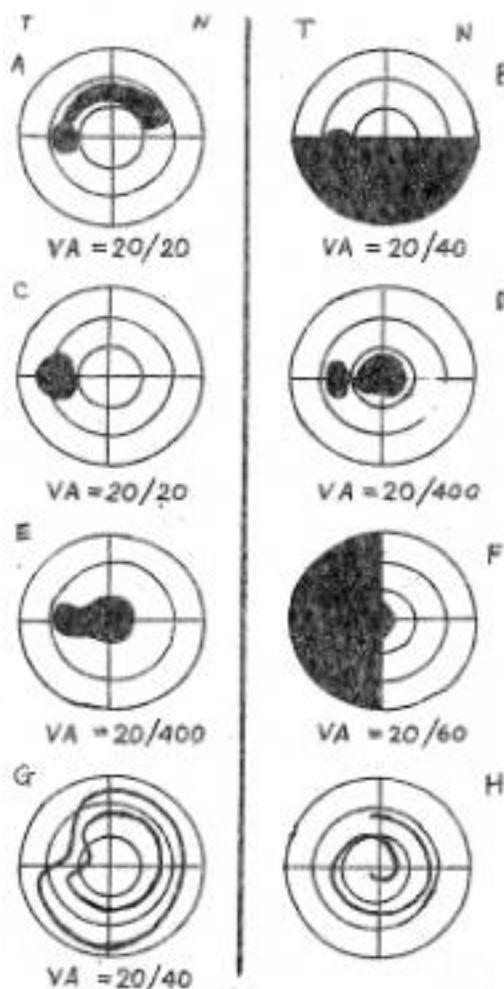
#### **DƯỜNG DẪN TRUYỀN THỊ GIÁC TRUNG ƯƠNG**

Rối loạn thị giác có thể gây ra do khuyết tật ở vòng mạc, thần kinh thị giác, giao thoa đường dẫn truyền thị giác, nhân gối bên, đường gối - khe ngà, vỏ não khía ở thùy chẩm. Tồn thương vòng mạc gây ra ám điểm hình vòng cung được xác định, những ố đảo của thị giác bị rối loạn trong thị trường hướng trực

Hình 13-1. Các loại mất thị trường ở mắt trái A- ám điểm trên hình vòng cung (khuyết tật bộ sợi thần kinh dưới); B- Khuyết tật mạc dưới theo đường kính ngang (khuyết tật bộ sợi thần kinh trên); C- Diểm mù to lớn ở mắt trái. D- ám điểm trung tâm, điểm mù bình thường; E- ám điểm trung tâm mạnh; F- Bán mạnh phía thứ đường theo đường kính dọc song bao gồm cả thị giác trung tâm. G- Cơ hợp toàn bộ thị trường với cả hai biểu đồ điểm đồng thị lực; H- Khuyết thị trường với một biểu đồ điểm đồng thị trường "xoắn ốc". (theo Wray, 1985)

Các kiểu mất thị trường ở một mắt

Mắt trái Mắt phải

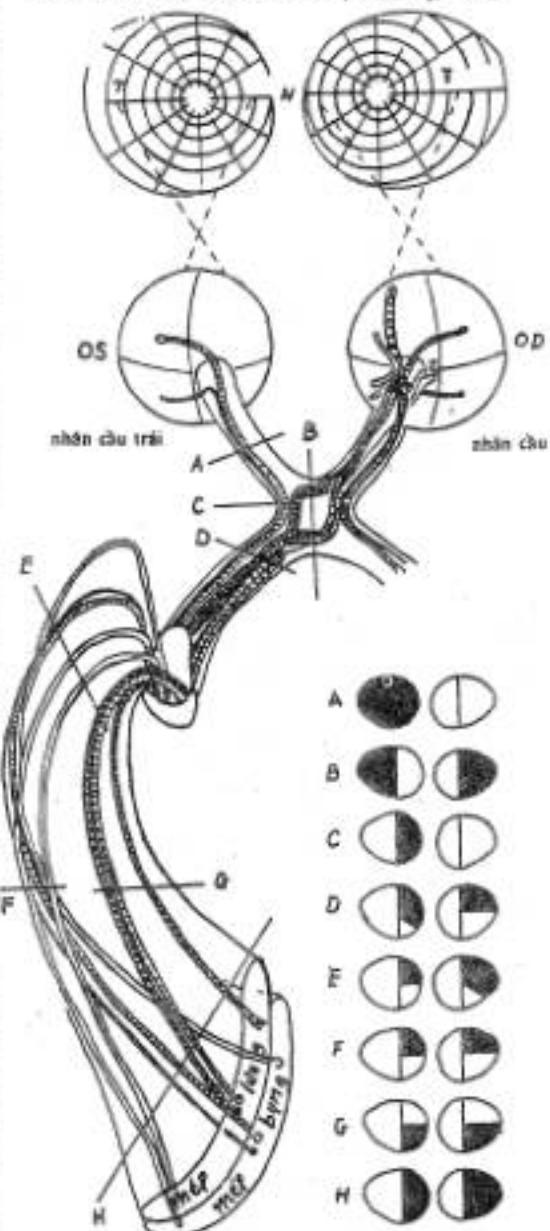


tiếp hoặc phát triển ra từ điểm mù (hình 13-1A). Khuyết tật hình vòng cung (bó sợi thần kinh) có giới hạn rõ rệt ở đường kính ngang và khi lan rộng sẽ gây ra khuyết tật về chiều cao (hình 13-1B). Tồn thương ở bó đĩa - hoàng điểm phục vụ cho cố định thị giác (hình 13-1D) hoặc trung tâm liên với điểm mù (bao gồm cả điểm cố định và điểm mù) (hình 13-1E). Các ám điểm trung tâm nhỏ trong bệnh hoàng điểm gây ra thị giác mèn mò đặc biệt với các đường thẳng (chẳng trong loạn hình thể) phân biệt một tồn thương hoàng điểm với tồn thương thần kinh thị giác. Một ám điểm trung tâm liền với điểm mù (hình 13-1E) là một dấu hiệu đặc thù và thường thường của bệnh thần kinh thị giác do tồn thương chèn ép (phồng động mạch, khối u), bên trong (mất myelin, thâm nhiễm, thoái hóa) và đối khi bên ngoài. Tình trạng ngộ độc (ruou methylic, quinin, và một số thuốc phenothiazin an thần), và rối loạn dinh dưỡng (giảm thị lực do thuốc lá, rượu) có đặc điểm là ám điểm trung tâm hoặc trung tâm liền với điểm mù đối xứng hai bên. Sự co hẹp tiền dẫn ra toàn thể các đường đồng cảm ngoại biên trong khi thị giác trung tâm vẫn duy trì (hình 3-16) có thể xảy ra do khối u chèn ép vòng quanh, chẳng hạn u màng não quanh vỏ thần kinh thị giác.

Co hẹp hình xoắn ốc không thực thể (hypteria, già vỡ) (hình 13-1H) hoặc thị trường hình ống tồn tại dài dằng mạc dù khoảng cách được thử nghiệm. Ở các khuyết tật thực thể, mắt vòng ngoài của thị trường mở rộng theo kiểu nín lị bởi khoảng cách giữa mắt và vật thử nghiệm tăng lên. Bán manh là mù một nửa thị trường. Chỗ khuyết có giới hạn rõ ràng sắp xếp theo đường kính dọc (hình 13-1F, 13-2B và 13-2C). Bán manh thái dương hai bên (hình 13-2B) chỉ rõ tồn thương ở các sợi vòng mạc bắt chéo của giao thoa thị giác và thường do chèn ép vào gian giao thoa thị giác (khối u tuyến yên, u sọ hila, u màng não của phần chấn hố yên, phình động mạch trên hố của vòng tròn Willis).

Bán manh đồng danh (mắt thị giác ở nửa bên tương ứng của thị trường) (hình 13-2D tới H) nghĩa là một tồn thương của đường dẫn truyền ở phía sau giao thoa thị giác và nếu hoà toàn thì thông tin cũng không có gì hơn. Bán manh đồng danh không hoà toàn có giá trị khu trú nhiều hơn: nếu khuyết thị trường ở hai mặt giống nhau (thích hợp), là tồn thương ở vỏ não khe; nếu không thích hợp, là các sợi trên đường thị giác hoặc nhân gối hoặc những

Hình 13-2. Dữ liệu giải phẫu học các sợi thần kinh của đường dẫn truyền thị giác từ vòng mạc tới vỏ não chẩm. Tác dụng đến thị trường do tồn thương ở những điểm khác nhau đọc theo đường dẫn truyền thị giác được chỉ ra ở bên phải. A- mù hoàn toàn mắt trái; B- bán manh thái dương hai bên; C- bán manh mắt (trong) mắt trái; D và E: Mù phải đồng danh không hợp nhau F và G: Bán manh phân bố đồng danh trên và dưới ở mắt phải; H- Mù phải đồng danh hoàn toàn. Hồ sơ của Donaldson (theo Wray, 1985)



sợi sá ra ở thủy đỉnh hoặc thủy thái dương có liên quan.

Trong các tổn thương đường thị giác bán mạnh đồng danh không thích hợp là đặc điểm. Tổn thương mạn tính kèm theo một khuyết tật đồng tử hướng tâm và teo một dài ngang thần kinh thị giác ở mắt bên kia. Trong các tổn thương sau gối (hình 13 - 2B) phản xạ đồng tử bình thường. Các sợi ở phần tư dưới của vòm mạc lan rộng ra thủy thái dương theo một khoảng dài khác nhau; do đó tổn thương thủy này có thể kèm theo khuyết thị trường đồng danh ở phần tư trên (hình 13 - 2E - F). Tổn thương thủy đỉnh có thể ảnh hưởng tới các phần tư dưới hơn là các phần tư trên (hình 13 - 2G) hoặc gây ra khuyết bán mạnh hoàn toàn do không chú ý, kết quả là bán mạnh đồng danh hoàn toàn kèm theo nứt các thô hoàng điểm nếu toàn bộ vỏ não khe bị phá hủy ở một bên (hình 13 - 2H). Hoàng điểm thoái hóa là do cố định không tốt. Bán mạnh đồng danh hai bên thường là do tổn thương do thiếu máu cục bộ hai bên vùng vỏ não thị giác do các động mạch não sau cung cấp máu. Có thể kết quả là mù vĩnh viễn do vỏ não, và những bệnh nhân này có thể có hội chứng Anton: mù hai bên, phủ nhận mù, phản xạ đồng tử bình thường, nhồi máu châm - định hai bên.

Những rối loạn khác của thị giác trung tâm bao gồm những loại mèo mó khác nhau trong đó nhìn vật hóa nhỏ, nhìn vật hóa to hoặc lệch. Khi cố ở cả hai bên, hiện tượng này gọi là bệnh lý ở thủy thái dương, trong đó các rối loạn có chiều hướng xảy ra từng bên và có thể kèm theo ảo giác thị giác phức hợp, hoặc những biểu hiện khác của động kinh thủy thái dương (chương 342).

Bổ sung cho khám thị trường, các kỹ thuật điện sinh lý có giá trị phân tích các tổn thương đường dẫn truyền thị giác trước - đặc biệt điện đồ vòm mạc nhấp nháy, điện đồ vòm mạc miếu và miếu đáp ứng kích thích thị giác khêu gợi (xem chương 341). Điện đồ vòm mạc do chuỗi các đáp ứng điện theo từng mức độ ở mỗi lớp của vòm mạc và có thể phát hiện bệnh vòm mạc trước khi có rõ ràng những thay đổi khi soi đáy mắt, chẳng hạn trong viêm vòm mạc sắc tố. Tuy nhiên, điện đồ vòm mạc bình thường trong các bệnh lý ở tế bào hạch của vòm mạc và ở các đường dẫn truyền thị giác hướng tám. Mẫu đáp ứng kích thích thị giác khêu gợi được dùng để ghi lại hoạt động của tế bào hạch. Hoạt động này bị rối loạn hoặc không có trong các rối loạn thị thần

kinh thứ phát của mắt tế bào hạch trước đây (tùy thị thần kinh Leber, mất myelin). Mẫu đáp ứng khêu gợi là một đáp ứng trội của hoàng điểm ghi được ở cực châm của vỏ não (chương 341). Khi không có bệnh vòm mạc, nó đánh giá trước hết đường dẫn truyền thị giác trước và đặc biệt thần kinh thị giác. Mẫu đáp ứng khêu gợi có ích cho xác định chẩn đoán xo cùng rải rác bằng cách cung cấp dấu hiệu khách quan của một tổn thương thị giác thần kinh ngay cả khi không có các dấu hiệu lâm sàng khác về rối loạn thị giác (chương 348).

## RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG MẮT

### GIẢI PHẪU HỌC CÁC VẬN ĐỘNG MẮT: CÁC DÂY THẦN KINH SỐ III, IV VÀ VI VÀ SỰ TIẾP NỐI VỚI TRUNG ƯƠNG

Các dây thần kinh số não số III, IV và VI điều khiển các cơ mặt. Dây số III (phức hợp nhãn) nằm ở một bên đường giữa thuộc não giữa mũi tàu. Nó chỉ phối nằm ở ngoài nhãn cầu kể cả cơ nâng mi trên, chủ động các nơron phó giao cảm (nhân Edinger - Westphal) đảm xếp việc co đồng tử và điều tiết. Các nhóm nơron vận động dưới nhãn chỉ phối các cơ mắt khác bên và giải phẫu trong phức hợp. Nhóm chỉ phối cơ thẳng trong, cơ chéo dưới, cơ thẳng dưới đều cùng bên với mắt mà nó được chỉ phối. Nhóm nhỏ chỉ phối cơ thẳng trên ở khác bên với các cơ khác của mắt bên đó. Cơ nâng mi trên được phân bố thần kinh bởi một nhóm tế bào trung ương. Các nơron vận động của dây thần kinh số IV nối tiếp với phức hợp vận nhãn lớn hơn. Nhóm dây thần kinh số IV trái phân bố thần kinh cho cơ chéo phải trên và ngược lại. Các nơron của dây thần kinh số VI chỉ phối thần kinh cơ thẳng ngoài cùng bên, nằm ở nhân của dây số IV cầu dưới. Cả ba dây thần kinh vận nhãn sau khi rời thân não, đều đi qua xoang hàng và đi vào hố mắt qua khe hố mắt trên. Nhìn chung xác bằng hai mắt thực hiện nhờ kết hợp các cơ mắt riêng biệt, mỗi hai mắt lại với nhau.

Các vận động mắt phối hợp được kiểm soát bởi các trung tâm nhìn cố định trên nhân và những liên hệ giữa chúng. Về mặt chức năng, có năm hệ thống trên nhân khác nhau để nhìn cố định: nhìn nhanh, nhìn theo, nhìn nghiêng, cố định vị trí và điều chỉnh. Vận động nhìn nhanh cùng bên bắt nguồn từ vùng vỏ bên kia ở trán (vùng 8) trừ các vận động do hố khởi xưởng diễn ra để đáp ứng các kích thích thị giác xuất hiện ở vùng đỉnh - chẩm: Các trung tâm

kiểm soát trán và chẩm này phóng chiếu hai bên tới các trung tâm trên nhãn ở thân não, chức năng của nó cũng được điều chỉnh bởi dòng vào từ tiểu não và phối hợp tiền đình. Tổ chức lưới cạnh giữa chuỗi động như một trung tâm thần não để phối hợp các vận động nhanh nhạy. Phân bố thần kinh đồng thời của một cơ thẳng giữa và cơ thẳng bên đối diện, khi nhìn ngang, được dàn xếp thông qua bộ đọc ngang nối một nhãn của dây số VI với nhãn nhỏ của cơ thẳng giữa bên kia nằm trong phối hợp vận nhãn. Vô não hại bên truyền vào tổ chức lưới cạnh giữa chủ là cần thiết để khởi đầu các nhãn nhanh theo chiều đọc. Tổ chức lưới cạnh giữa cầu truyền các tín hiệu lên thần não đến trung tâm nhãn cố định đọc trên nhãn - nhãn kế ở mó của bộ đọc - giữa nằm ở não giữa.

Trung tâm vô não để nhìn theo nhẹ nhàng hoặc vận động theo rối của mắt nằm ở vùng chẩm - đỉnh. Việc kiểm soát ở cùng bên, nghĩa là vùng chẩm - đỉnh phải kiểm soát nhãn theo nhẹ nhàng sang phải. Việc kiểm soát vận động nhìn nghiêng ít được hiểu rõ hơn, song được biết là các nơron nhãn nhìn nghiêng khu trú ở tổ chức lưới não giữa bao quanh phối hợp vận nhãn. Chúng phóng chiếu lên các nơron vận động của cơ thẳng giữa.

Một trung tâm thần não gọi là hợp nhất nơron chịu trách nhiệm cố định vị trí (nhìn châm chẩm). Trung tâm này chuyển các tín hiệu tốc độ mắt thành tín hiệu vị trí mắt. Các nơron có tính chất năng động này kéo dài từ cầu dưới tới nhãn của dây thần kinh số VI.

Việc phối hợp vận động của mắt đáp ứng lại những thay đổi sức hút và giá tốc được dàn xếp bởi hệ thống tiền đình (phản xạ tiền đình - mắt) (xem chương 14 và 21). Song thị phát triển nếu việc phối hợp hai mắt bị rối loạn vì lúc đó hình ảnh phân tán (không tương ứng) trên hai võng mạc trong bệnh lác bẩm sinh hoặc lác, mắt cần bằng phối hợp các cơ đưa đến kết quả hai mắt xếp hàng không đều (lác không liệt), có thể làm mắt trong não một hình ảnh. Thị lực bị giảm khi mắt không cố định gọi là giảm thị lực do lác đn. Trong lác đn, song thị là do liệt một cơ mắt, thường là thứ phát sau một tổn thương ở các dây thần kinh số não số III, IV hoặc VI.

#### CƠ MẮT VÀ LIỆT NHÌN CỐ ĐỊNH

Có ba kiểu liệt các cơ ngoài nhãn cầu: (1) liệt một

cơ riêng biệt; (2) liệt đồng tác phối hợp (nhìn cố định) và (3) liệt nhãn cầu phối hợp với liệt nhãn cố định.

#### Liệt cơ cơ mắt riêng biệt

Tổn thương riêng các dây thần kinh số não số III, IV và VI đưa đến những rối loạn làm sáng đặc biệt. Tổn thương toàn bộ dây số III gây sụp mi (liệt cơ nâng mi trên) và mất khả năng đưa mắt lên trên, xuống dưới hoặc vào trong. Lúc phản ứng do tác động của cơ thẳng bên mắt đối trọng, đồng tử bị giãn và không phản ứng (liệt móng mắt) và liệt điều tiết (liệt nhãn cầu). Khi chỉ có liệt các cơ móng mắt và thê mi, mới gọi là liệt nhãn trong. Tổn thương dây số IV (liệt chéo trên) đưa đến kết quả lồi mắt và không nhìn xuống cố định được khi mắt liếc vào trong. Song thị điều chỉnh bằng đầu nghiêng về bên vai đối diện, gây ra vận bù trú ở bên mắt đối diện không bị tổn thương.

Liệt dây số VI đưa đến hậu quả liệt dạng và lắc hội tụ, do cơ thẳng giữa tác động không đối trọng. Khi liệt dây số VI không hoàn toàn, bệnh nhân có thể quay đầu về phía cơ liệt để khắc phục song thị bằng cách bù trừ liệt cơ thẳng bên. Các dấu hiệu nói trên có thể xảy ra với nhiều mức độ khác nhau tùy theo mức độ nặng nhẹ và vị trí của một hay nhiều tổn thương.

#### Liệt nhãn cố định phối hợp

Thuật ngữ nhãn cố định phối hợp liên quan tới vận động đồng thời hai mắt theo cùng một hướng. Tổn thương cấp tính ở một bên thùy trán, như gặp trong nhồi máu, có thể gây liệt thoáng qua nhãn cố định ngang bên đối diện tùy ý, nhưng vẫn còn dây dù loại vận động của nhãn cầu gây ra do thao tác đầu búp bê hoặc xoay đầu thu động, hoặc bằng một kích thích nhiệt (chương 21). Một tổn thương dưới tổ chức lưới cạnh giữa cầu, nơi nhãn của dây thần kinh số VI gây ra liệt nhãn cố định vĩnh viễn đối với cùng bên và không có vận động phản xạ mắt - não. Tổn thương bộ đọc - giữa ở não giữa mó và (hoặc) tổn thương moep sau gây ra liệt trên nhãn của nhãn cố định phối hợp lên trên và phản xạ các đồng tử gần ánh sáng (đồng tử đáp ứng chậm chạp với ánh sáng song co lại nhanh khi nhìn gần hoặc điều tiết). Thình thoảng cũng thấy liệt qui tụ. Nhóm dấu hiệu này gọi là hội chứng Parinaud thấy trong khối u vùng tuyến tùng và đôi khi cùng với nhồi máu, xơ cứng rải rác và (hoặc) ứng não thùy. Liệt riêng biệt nhãn

cố định xuống dưới hiếm gặp. Nó xảy ra thường là do tắc một động mạch đi vào đường giữa và nhồi máu hai bên não giữa. Khi có rối loạn thoái hóa ngoại tháp tiến dần, chẳng hạn mrsa vòn Huntington và liệt trên nhãn, vận động nhãn cầu có thể giới hạn ở mọi hướng, nhất là lên trên (chương 350).

#### Lиет nhãn cố định phối hợp với liệt cơ nhãn cầu

Phối hợp liệt nhãn cố định và liệt cơ nhãn cầu thường là dấu hiệu của bệnh não giữa hoặc chủ não. Tồn thương cầu não về sau ảnh hưởng đến nhãn cầu dây số VI có thể gây ra liệt nhãn nhanh cùng bên và liệt dây số VI. Liệt bó dọc giữa (liệt nhãn cầu liên nhãn) cần trả nhãn cố định giữa bằng những cách khác nhau. Tồn thương một bên do nhồi máu hoặc mất myelin bó dọc giữa sẽ làm mờ mắt không hoàn toàn. Chứng này có thể thấy như là liệt hoàn toàn cùng với không khép được mắt quá đường giữa, hoặc như liệt nhẹ dưới mức lâm sàng, có đặc điểm là giảm tốc độ khép nhãn nhanh (khép chậm). Ở mắt đối diện với tồn thương bó dọc giữa, bất thường chủ yếu là rung giật nhãn cầu: rung giật nhãn cầu do kích thích kết hợp với mở kín theo lách hướng tâm chậm với đường giữa tiếp theo bằng nhãn ngang điều chỉnh nhanh. *Lách nghiêng*, hai mắt xếp hàng dọc sai thường kèm theo liệt nhãn cầu liên nhãn. Mắt cao hơn (lác đứng trên) cùng bên với bên tồn thương. Liệt nhãn cầu hai bên liên nhãn do mất myelin, khối u, nhồi máu hoặc di tật động tĩnh mạch gây ra bởi chứng vận động nhãn cầu dây đùi hơn với đặc điểm khép mắt yếu hai bên, rung giật nhãn cầu khi mở mắt hai bên và vận động mắt dọc, tiền đình và nhìn theo bị rối loạn. Rối loạn khả năng duy trì nhãn cố định dọc kết hợp với rung giật nhãn cầu lên trên khi nhìn lên và xuống dưới (nhìn cố định có kích thích) khi nhìn xuống dưới. Quí tự có thể bị rối loạn trong tồn thương bó dọc giữa ngang não giữa mỏ.

#### RUNG GIẬT NHÂN CẦU VÀ NHỮNG THỰC THẾ KHÁC GIỐNG NHƯ RUNG GIẬT NHÂN CẦU

Rung giật nhãn cầu là cử động dung đưa mắt lặp đi lặp lại. Thuật ngữ bao gồm hai loại vận động: rung giật du đưa quá lực giao động hình sin nhẹ, và rung giật nhịp nhàng, luân phiên các giai đoạn trói chậm và điều chỉnh nhanh. Người bình thường có rung giật nhãn cầu để đáp ứng các kích thích tiền đình và ánh sáng động. Xác định nguyên nhân rung giật nhãn cầu đòi hỏi những thông tin về tiền sử

(đặc biệt dùng thuốc, rượu) và đánh giá dây đùi vận động của mắt.

Rung giật nhãn cầu bệnh lý là do những rối loạn các cơ chế duy trì cố định. Các hệ thống tiền đình, vận động mắt, và nhìn theo, mỗi cái tác động để giữ cho các hình ảnh lưu vững trên võng mạc và đồng hợp nhất khiến cho chủ thể có thể giữ các vị trí nhìn cố định lạch tẩm. Rối loạn các hệ thống này tạo ra rung giật nhãn cầu. Dưới đây sẽ bàn về các loại rung giật nhãn cầu quan trọng nhất.

**RUNG GIẬT NHÂN CẦU BẨM SINH** Rung giật nhãn cầu dung đưa ngang kéo dài hoặc rung giật nhịp nhàng là đặc trưng. Thỉnh thoảng rung giật nhãn cầu bẩm sinh kèm theo những bất thường trên đường dẫn truyền thị giác và thị giác bị rối loạn. Cơ chế và vị trí của bất thường còn chưa biết.

#### RUNG GIẬT NHÂN CẦU MÊ DAO - TIỀN ĐINH

Bệnh của bộ máy tiền đình gây ra các pha lách chậm với tốc độ hằng định cùng với các pha nhanh, cho nên tạo ra rung giật nhãn cầu nhịp nhàng "răng cưa" (xin xem thêm chương 14). Lách pha chậm theo một hướng như thể phản ánh sự mất cân bằng trong hoạt động trường lực neutron của nhân tiền đình. Nếu xảy ra ở ống bán khuyên chẳng hạn thì sẽ có lách chậm hai mắt về phía tồn thương, tiếp theo là động tác điều chỉnh nhanh theo hướng khác với bên tồn thương. Điều bất thường là lách chậm về một bên, song theo qui tắc bên rung giật nhãn cầu được chỉ bởi hướng của pha điều chỉnh nhanh. Sự mất cân bằng này của trường lực tiền đình thường gây ra *chóng mặt* và *chóng nhìn giao động* (ảo giác môi trường xung quanh vận động). Trong bệnh tiền đình ngoại vi, vì gần như bao giờ nhiều ống mê dao cũng bị mất cân bằng là do dầu vào giữa các ống bán khuyên riêng biệt, cho nên rung giật nhãn cầu thường là loại hỗn hợp. Chẳng hạn trong rung giật nhãn cầu bẩm sinh theo tư thế, thường gặp rung giật vận - dọc hỗn hợp. Khi một bên mê dao bị phá hủy, sẽ xảy rung giật vận - ngang hỗn hợp. Rung giật nhãn cầu tiền đình ngoại vi mัก đi khi cố định và tăng lên khi thay đổi tư thế của đầu. Khi có rối loạn các mối liên hệ tiền đình trung tâm do bệnh của một ống bán khuyên, sẽ gây ra mất cân bằng trung tâm giữa các đường vào của ống bán khuyên và dứt các đường liên lạc tiền đình di lên hoặc tiêu mao - tiền

dịnh. Rung giật nhăn cầu trung tâm tiền đình có thể là rung giật bất thường do bệnh của một ống bán khuyển gây ra song thuận tuy dọc hai bên (dành xuống; dành lên), rung giật vẫn hoặc ngang có lẽ hay gấp hơn. Loại rung giật nhăn cầu này giữ đà cố định không thay đổi mấy, nhưng khi thay đổi tư thế của đầu thì lại gây ra hoặc tăng lên (chương 14). Các hình thái rung giật nhăn cầu mè đạo - tiền đình đều có tầm quan trọng trên lâm sàng, do giá trị khu trú giải phẫu của chúng, đó là rung giật dành lên trên, dành xuống dưới và ngang (dành sang bên).

*Rung giật dành xuống dưới* thường có ở tư thế đầu tiên và tăng lên khi nhìn cố định một bên. Nó xảy ra khi có những bất thường ở hố sau như dị tật Arnold - Chiari, dây rồng vào, xít cứng rải rác, teo tiêu não, não ứng thủy, rối loạn chuyển hóa, thất điều chu kỳ, giả định hoặc như là tác dụng phụ độc của thuốc chống co giật. Rung giật dành lên ở tư thế đầu tiên xảy ra với những tổn thương khu trú giải phẫu ở thủy nhộng trước của tiêu não. Nó xảy ra với bệnh thần não lan tỏa (bệnh não Wernicke, viêm màng não, tác dụng phụ của thuốc). *Rung giật nguyên phát ngang* (dành sang bên) thường do bệnh tiền đình ngoại biên và rất hiếm do khối u hố sau hoặc dị dạng Arnold - Chiari.

#### RUNG GIẬT NHÂN CẦU NHIN CÓ ĐỊNH KÍCH THỊCH

Loại rung giật này gây ra do mắt ở vào vị trí lệch tam trong hố mắt. Nó bao hàm không giữ im được mắt ở vị trí mong muốn do khuyết tật của cơ trơn hợp nhất ở thần não. Rung giật nhìn cố định kích thích không đổi xứng kết hợp ngang xảy ra với bệnh tiêu não một bên và khối u gốc cầu - tiêu não (u thần kinh thị giác). Một nguyên nhân thông thường là thuốc (an thần, chống co giật). Giật rung nhìn ngang cố định trong đó các pha nhanh khú nhầm mắt chậm hơn khi mở mắt (giật rung phân ly) là đặc điểm của liệt mắt liên nhân.

**GIẬT RUNG QUY TỤ CỦA MẮT** Vận động này được kích thích bằng thử nhìn ngược lên, có đặc điểm là nhầm mắt nhanh bên đối diện, cho nên quay tụ và co mắt lại. Thường thường kèm theo các dấu hiệu não giật khác ở mặt hàng (hội chứng Parinaud).

#### GIẬT RUNG CHU KỲ LUÂN PHIÊN

Trong bệnh này giật rung ngang xảy ra ở tư thế đầu tiên song đảo luồng theo chu kỳ, thường cứ 1 - 2 giây một lần. Rung giật nhìn cố định kích thích và dành xuống có thể đi kèm. Nó xảy ra dưới dạng bẩm sinh cùng với những dị tật ở khớp sọ-cổ, trong bệnh xơ cứng rải rác và ngộ độc thuốc chống co giật. Baclofen thường làm mất rung giật nhìn cầu và chấn nhín giao động mặc phái.

**RUNG GIẬT BẤP BỆNH** Mắt có những động tác luân phiên. Khi một mắt nâng lên và liếc vào thì mắt kia lại nhìn xuống và liếc ra ngoài. Giật rung bập bênh phản ánh sự bất thường trong nhân lưới não giữa kẽ cá nhân kẽ Cajal. Nó xảy ra trong các khối u trên hố yên (u sọ - hila), chấn thương đầu và hiếm gặp trong nhồi máu. Bản mạnh thường hai bên thường song song tồn tại.

#### NHỮNG THỰC THẾ KHÁC GIỐNG NHƯ RUNG GIẬT NHÂN CẦU

Nhiều rối loạn vận động giống như rung giật nhìn cầu. Các rối loạn đó gồm giật mạnh thành sóng dữ khuoát (nhìn ngang nhanh, nhô khí đang nhìn cố định và ngược lại), cường động nhãn cầu (chấn nhín giao động ngang), lắc rung giật mắt (nhìn giao động nhanh lắc ra phía sau), giật rung cơ mắt trên cục bộ (vận động vận dọc một mắt), bập bênh nhãn cầu (lách xuống dưới nhanh cùng với lách chậm lên trên), và nhìn chậm chạp như bỗng hàn (lệch ngang có chu kỳ cứ vài giây lại thay đổi hướng). Leigh và Zee đã bàn chi tiết về những bệnh này.

Chứng này bắt đầu bằng câu nói tưởng tự rằng con mắt là tấm gương phản chiếu sức khỏe của thân thể; nó gắn với câu nói tưởng tự ít thụ động hơn rằng những rối loạn thị giác và vận động mắt thực tế là những lá cờ báo hiệu chẩn đoán và nếu nhận biết được thì chúng sẽ mở rộng đáng kể sự hiểu biết của thầy thuốc. Thầy thuốc nội khoa thực sự cảnh giác trước những tín hiệu mà mắt có thể cung cấp, không những phải biết mà còn phải đọc được các tín hiệu đó.

---

## 14. HOA MẮT VÀ CHỐNG MẮT

---

Hoa mắt là một dấu hiệu thông thường và đôi khi làm bức minh. Bệnh nhân dùng thuật ngữ này để tả về một loạt những cảm giác bao gồm những cái có vẻ thích hợp với một ngữ nghĩa (chẳng hạn: đầu óc quay cuồng, chóng váng, quay tròn, lảo đảo...) cũng như những cái có vẻ không thích hợp như nhìn mờ, mù, nhức đầu, ù tai, "như đi trên mây"... Hơn nữa, một số bệnh nhân bị rối loạn dáng đi thường mô tả vấn đề của mình là hoa mắt, chóng váng. Phải tìm hiểu tiền sử cẩn thận, điều này rất cần để xác định chính xác xem bệnh nhân muốn tả ý gì khi nói: "Thưa bác sĩ tôi bị hoa mắt".

Sau khi loại trừ những cảm giác đánh lừa như nhìn mờ "hoa mắt" thường có nghĩa là chóng (giống như những cảm giác trước khi ngủ) hoặc chóng mặt (sợ giật về vận động của môi trường hoặc của thân thể). Trong những ví dụ khác, không một thuật ngữ nào mô tả đúng triệu chứng của bệnh nhân, và chỉ có thể giải thích đúng khi khám thần kinh phát hiện có co cứng, dấu hiệu bệnh Parkinson hoặc những rối loạn di chuyển khác là nguyên nhân gây than phiền: Về phương pháp có thể phân loại hoa mắt thành bốn loại: (1) chóng, (2) chóng mặt, (3) cảm giác hỗn loạn trong đầu và (4) rối loạn dáng đi.

**CHOÁNG** Choáng (ngất) là mất ý thức (bất tỉnh) thứ phát của thiếu máu não cục bộ; cụ thể hơn là thiếu máu cục bộ ở não (xem chương 2). Trước khi ngất thật sự, nhiều khi có dấu hiệu báo trước (choáng) phản ánh thiếu máu cục bộ ở mức chưa đủ để làm rối loạn ý thức. Chuyển đoạn của các triệu chứng được rập khuôn một cách hợp lý và bao gồm đầu óc quay cuồng, nhìn mờ tiến tới mù, hai chân nặng nề tăng dần lên từ thấp lảo đảo. Các triệu chứng nặng lên cho đến mức bất tỉnh, hoặc thiếu máu cục bộ được điều chỉnh nhờ nằm xuống. Chóng mặt thật sự hầu như không bao giờ có ở tình trạng tiền ngất.

Nguyên nhân của chóng được mô tả ở chương 12 và bao gồm nhiều nguyên nhân làm giảm hiệu suất của tim, hạ huyết áp tư thế (thẳng đứng) và những hiện tượng tương tự thiếu năng cột sống - dây và động kinh.

**CHÓNG MẶT** Chóng mặt là một ảo giác vận động của bản thân hoặc của môi trường, thông thường là cảm giác quay và do rối loạn trong hệ tiền đình. Cơ

quan cuối cùng của hệ thống này nằm trong mép xương của tai trong, có ba ống bùn khuyên và bộ máy thạch nhĩ (túi nhỏ và túi bầu dục) ở mỗi bên. Các ống biến đổi năng lượng của gió tốc góc của các thạch nhĩ biến đổi năng lượng của gió tốc đường thẳng và các lực hấp dẫn tĩnh, nó cung cấp cảm giác về vị trí của đầu trong không gian. Đầu ra của các cơ quan tần cũng được chuyển đến nhân tiền đình ở thân não qua dây thần kinh số não số VIII. Những phóng chiếu chính từ nhân tiền đình đến nhân của các dây số III, IV, và VI; cột sống, vỏ não và tiểu não. Phản xạ tiền đình - mắt phục vụ cho duy trì sự ổn định thị giác trong khi đầu vận động và tay thuộc những phóng chiếu trực tiếp từ nhân tiền đình tới nhân của dây số VI ở cầu và qua bó đọc - giữa với nhân của dây số III và số IV ở não giữa. Những liên hệ này giải thích rung giật nhãn cầu (giật động dung đưa mắt), một triệu chứng dễ kèm gần như không thay đổi của rối loạn chức năng tiền đình. Đường dẫn truyền tiền đình - lưng giúp duy trì sự ổn định tư thế. Phóng chiếu tới vỏ não qua dây thị, làm cho ta biết nhận thức được vị trí và vận động của đầu. Các dây thần kinh tiền đình và các nhân phóng chiếu tới những vùng của tiểu não (trước hết là thùy nhung tiểu não và hạch) điều chỉnh phản xạ tiền đình - mắt.

Hệ tiền đình là một trong ba hệ cảm giác bảo đảm thêm cho việc định hướng không gian và tư thế. Hai hệ khác là hệ thị giác (vòng mạch tới vỏ não chẩn) và hệ nhận cảm thần truyền các thông tin ngoại biên từ da, khớp và các nhận cảm cơ. Ba hệ giữ ổn định gối lên nhau để bù trừ (một phần hoặc hoàn toàn) các suy giảm của mỗi hệ. Chóng mặt là một kích thích sinh lý hoặc rối loạn bệnh lý của một trong ba hệ nói trên.

**CHÓNG MẶT SINH TỰ** Xảy ra khi (1) não phải đối mặt với một sự mất cân đối trong ba hệ ổn định hoặc (2) hệ tiền đình gặp những vận động đầu khác thường mà não chưa thích nghi, chẳng hạn như say sóng. Mất cân đối liên giác quan lý giải cho say xe, chóng mặt khi lên cao và chóng mặt do nhìn chằm chéo khi nhìn theo hình ảnh chuyển động; trong chứng này, cảm giác vận động của môi trường không kèm theo tín hiệu vận động đồng thời của tiền đình và cảm giác thân thể. **Bệnh không gian** là một ảnh hưởng chấn lắt thường thấy của vận động đầu chủ

động trong môi trường không có trọng lượng, là một ví dụ khác của chóng mặt sinh lý.

**Chóng mặt bệnh lý** Đây là kết quả của các tổn thương của các hệ thị giác, nhận cảm thán và tiền định. Chóng mặt do nhín gây ra do những cảnh mới hoặc không đúng, hoặc liệt cơ ngoại nhãn cầu xảy ra đột ngột cùng với song thị. Cả hai trường hợp bù trừ hệ thần kinh trung ương sẽ chống lại chóng mặt một cách nhanh chóng. Chóng mặt do nhận cảm thán, ít khi đột lập, thường do bệnh thần kinh ngoại biên làm giảm cảm giác đầu vào cần thiết để bù trừ trung ương khi có rối loạn chức năng của hệ tiền định hoặc hệ thị giác.

Nguyên nhân thông thường nhất gây chóng mặt bệnh lý là rối loạn chức năng tiền định. Chóng mặt thường kèm theo buồn nôn, rung giật nhãn cầu nhịp nhàng, lúi đảo và đứng đi thất thường.

**RỐI LOẠN CHỨC NĂNG MÈ ĐẠO** Rối loạn này gây ra chóng mặt quay hoặc thẳng cùng với ảo giác vận động của bản thân hoặc của môi trường theo hướng ngược với bên có tổn thương. Các giai đoạn rung giật nhanh đánh ngược lại với bên tổn thương và khuynh hướng ngã về bên có tổn thương. Khi đầu thẳng và bất động, các cơ quan tiền định tận cùng gây ra một tần số kích thích trường lực còn lại để làm cân bằng hai bên. Khi có gia tốc quay vị trí giải phẫu của các ống hàn khuỷu ở mỗi bên cần tăng tốc độ kích thích ở một bên và giảm tương ứng ở bên kia. Thay đổi hoạt động nơron này cuối cùng phóng chiếu lên vỏ não, nơi nó hợp lại với đầu vào từ các hệ thị giác và nhận cảm thán để gây ra cảm giác nhận thức thích hợp về vận động quay.

Dập ứng của cơ quan tận cùng để giảm tốc còn tiếp tục một thời gian nữa sau một lần quay kéo dài. Bên tăng tốc độ kích thích ban đầu giảm dưới mức cố định còn bên kia thì tăng. Sẽ có cảm giác quay theo hướng ngược lại vì không có vận động đầu thực sự nên ảo giác này là *chóng mặt*. Bất cứ bệnh nào làm thay đổi tần số kích thích của một cơ quan tận cùng gây đầu vào nơron không đều nhau tới thần não và cuối cùng tới vỏ não đều gây ra chóng mặt. Có thể quan niệm rằng triệu chứng chóng mặt là vỏ não diễn giải một cách không thích hợp xung động thần kinh đi vào bất thường từ thần não như

là quay đầu thật sự. Suy giảm thoáng qua gây ra triệu chứng nhất thời. Khi có suy giảm một bên cố định thì các cơ chế bù trừ ở trung ương cuối cùng sẽ làm giảm chóng mặt. Vì việc bù trừ phụ thuộc vào tính linh hoạt của những liên hệ giữa nhân tiền định và tiểu não cho nên bệnh nhân bị bệnh ở thần não hoặc tiểu não có khả năng đáp ứng giảm sút và triệu chứng có thể tồn tại dai dẳng. Bù trừ không bao giờ thích đáng khi có tổn thương cố định hai bên mặc dù mỗi liên hệ với tiểu não bình thường. Triệu chứng tồn tại vĩnh viễn.

**Rối loạn chức năng mè đạo cấp tính một bên** do nhiễm khuẩn, chấn thương, thiếu máu cục bộ và độc tố (thường là thuốc hoặc rượu) gây ra. Dài khi không tìm thấy nguyên nhân cụ thể và người ta dùng thuật ngữ *viêm mè đạo cấp tính* hoặc thường dùng hơn, *bệnh tiền đình ngoại biên cấp tính* để mô tả hiện tượng. Không thể xác định được bệnh nhân sau đợt chóng mặt đầu tiên sẽ có những hồi tái phát về sau không.

Khối u Schwann liên quan cả với dây số VIII (u thần kinh thính giác) phát triển chậm và gây ra giảm dần đầu ra của mè đạo cho nên các cơ chế bù trừ trung ương thường ngắn được hoặc làm giảm bởi chóng mặt. Điều và ù tai là những biểu hiện hay gặp nhất. Nếu các tổn thương thần não hoặc tiểu não có thể gây chóng mặt cấp tính thì những dấu hiệu và triệu chứng kết hợp cho phép phân biệt với nguyên nhân do mè đạo (bảng 14 - 1). Hiếm gặp một tổn thương cấp tính tiền định - tiểu não gây chóng mặt đơn độc khó phân biệt với bệnh mè đạo.

**Rối loạn chức năng mè đạo một bên tái phát kết hợp với dấu hiệu và triệu chứng của bệnh ốc tai (đau đầu mất thính lực và ù tai)** thường là do bệnh Menière. Khi không có dấu hiệu thính giác, thuật ngữ *viêm thần kinh tiền đình* có nghĩa là chóng mặt đơn độc tái phát. Các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trong tuần hoàn não sau (suy đột sống - dây) gần như không bao giờ gây chóng mặt tái phát mà không đi kèm với các dấu hiệu vận động cảm giác, thần kinh số não hoặc tiểu não.

**Chóng mặt tự chế** bắt đầu khi đầu ở tư thế nằm nghiêng bên phải hoặc bên trái. Đặc biệt hay gặp chóng mặt do tư thế lanh lẹ kịch phát.

Bảng 14-1. Phân biệt chóng mặt trung ương và ngoại biên

Dấu hiệu hoặc triệu chứng	Ngoại biên (mè dạo)	Trung ương (thần não hoặc tiểu não)
Hướng cảm rung giật nhăn chùa kèm theo	Một hướng, giai đoạn nhanh, cảm thương đối diện*	Hai hướng hoặc một hướng
Rung giật ngang đơn thuần không vận	Ít gấp	Hay gấp
Rung giật dọc hoặc vận đơn thuần	Không bao giờ có	Có thể có
Cố định nhìn	Úc chế rung giật và chóng mặt	Không úc chế
Mức độ nặng của chóng mặt	Rõ rệt	Thường nhẹ
Hướng quay	Tối giai đoạn nhanh	Thay đổi
Hướng ngã	Tối giai đoạn chậm	Thay đổi
Thời gian kéo dài triệu chứng	Có hạn (vài phút, vài ngày, vài tuần) song dễ tái phát	Có thể mạn tính
Ü tai và (hoặc) điếc	Thường có	Thường không có
Bất thường trung ương kèm theo	Không có	Cực kỳ hay gấp
Nguyên nhân thường gấp	Nhiễm khuẩn (viêm mè dạo), bệnh Menière, viêm thần dây kinh, thiếu máu cục bộ, chấn thương, độc tố	Bệnh mạch máu hoặc mao mạch myelin, tâm sản, chấn thương

\* Trong bệnh Ménière, hướng của giai đoạn nhanh thường

Mặc dù bệnh có thể do chấn thương đầu song thường không xác định được các yếu tố khởi đầu. Nó thường diễn ra một cách tự nhiên sau vài tuần hoặc vài tháng. Chóng mặt và rung giật nhăn chùa kèm theo có thời gian tiềm tàng, dễ nhận ra và biến đổi tập tính khác biệt với chóng mặt trung ương do tư thế ít gấp hơn (bảng 14-2) do tổn thương ở trong và xung quanh não thất IV.

Chóng mặt do tư thế khác với chóng mặt khi đổi tư thế. Chóng mặt do đổi tư thế là do động tác của đầu chửa không phải do tư thế của đầu gây ra và là một đặc điểm bắt đì bắt dịch của mọi bệnh tiền đình trung ương hoặc ngoại biên. Vì cử động đầu nhanh sẽ gây chóng mặt nên bệnh nhân có chiều hướng giữ im đầu.

Động kinh tiền đình, chóng mặt thứ phát của hoạt tính động kinh thùy thái dương, hiếm gặp và hầu như bao giờ cũng trộn lẫn với những biểu hiện động kinh khác.

Chóng mặt sầm cầm, thường đồng thời kết hợp với âm ảnh sợ hãi không rõ (sợ chỗ rộng, đóng cửa, hoặc sợ ra khỏi nhà không an toàn), phải nghỉ ngơi đối với những bệnh nhân bị các triệu chứng làm "bất lực" đến nỗi người bệnh liên tục giam mình ở nhà. Dù khó chịu song hầu hết bệnh nhân có chóng

mặt thực tế vẫn cố gắng hoạt động. Chóng mặt thường kèm theo rung giật nhăn chửa, nguyên nhân tiềm tàng gần như là chắc chắn khi rung giật nhăn chửa không có trong hồi chóng mặt.

Bảng 14-2. Chóng mặt do tư thế kịch phát  
tình tính (CTKL) và chóng mặt trung ương  
tư thế

Dặc điểm	CTKL	Trung ương
Thời gian tiềm	3 - 40 giây	không có thời tàng (*)
		gián tiếp lặp túc chóng mặt và rung giật nhăn chửa
Để mới mỏi (+)	Có	Không
Biến đổi tập tính ≠	Có	Không
Cường độ chóng mặt	Nặng	Nhẹ
Tinh tái phát (§)	Khác nhau	Tốt

\* Thời gian từ khi đặt tư thế đầu đến lúc bắt đầu triệu chứng

+ Mất triệu chứng khi đầu vẫn ở tư thế gây ra triệu chứng.

≠ Triệu chứng giảm khi thử lại

§ Gây triệu chứng khi khám.

**DÁNH GIÁ BỆNH NHÂN BỊ CHỐNG MẮT**  
**BỆNH LÝ DO TIỀN ĐÌNH** Việc đánh giá tùy theo có nghi ngờ nguyên nhân trung ương hay không (bảng 14 - 1). Nếu có, thì nên chụp cắt lớp bằng máy tính, chú ý hố sau. Khám nghiệm này ít khi có lợi trong trường hợp chống mặt đơn thuần, khám thần kinh thấy bình thường. Chống mặt do tư thế kích phát lành tính khi đã chẩn đoán, không cần thăm dò (bảng 14 - 2).

Các thử nghiệm chức năng tiền đình dùng để (1) chứng minh một bất thường khi phân biệt không chắc chắn giữa thực thể và tâm cảo. (2) Xác định bên có bất thường và (3) phân biệt giữa nguyên nhân trung ương và ngoại biên. Một thử nghiệm chuẩn là ghi điện rung giật nhãn cầu, khi đó dùng nước (hoặc không khí) nóng và lạnh tùy theo chỉ định áp lên máng nhĩ và so sánh các tốc độ của giật nhãn cầu của rung giật nhãn cầu từ tai phải và từ tai trái. Tốc độ giảm ở một bên chỉ rõ giảm năng ("tiết ống nhẹ"). Không gây được rung giật nhãn cầu bằng nước đã có nghĩa là "mê đạo điếc". Một vài cơ sở có thể định lượng những khía cạnh khác nhau của phản xạ mắt - tiền đình, dùng ghế quay điều khiển bằng máy vi tính và ghi đồ thị vận động của mắt.

**ĐIỀU TRỊ** Chống mặt cấp tính bao gồm nằm tại giường và dùng các thuốc ngăn chặn tiền đình như kháng histamin (méclizin, dimenhydrinat, promethazin), các thuốc chống tiết cholin tác dụng trung tâm (scopolamin) hoặc một thuốc an thần có tác dụng tiết GABA (diazepam). Nếu chống mặt còn kéo dài sau ít ngày, thì nhiều tác giả khuyên nên di lại để thúc đẩy các cơ chế bù trừ trung ương, mặc dù không đạt kết quả trong một thời gian ngắn. Chống mặt kinh niên có căn nguyên mê đạo có thể chữa bằng một chương trình luyện tập có hệ thống để làm thuận lợi bù trừ.

Các biện pháp phòng bệnh để ngăn ngừa chống mặt tái phát có hiệu quả khác nhau. Người ta hay dùng thuốc kháng histamin. Bệnh Menière có thể đáp ứng với chế độ ăn giảm muối kết hợp với thuốc lợi tiểu. Những trường hợp bất thường bị chống mặt kịch phát do tư thế lành tính (quá 4 - 6 tuần) đáp ứng rất tốt với chương trình luyện tập đặc hiệu, thường chỉ trong 7 đến 10 ngày.

Có rất nhiều thủ thuật ngoại khoa đối với mọi hình thái chống mặt mạn tính khó chữa hoặc tái phát, song ít khi dùng đến.

### CẢM GIÁC HỒN LOẠN TRONG ĐẦU

Cách gọi này dùng trước hết với mục đích phân loại ban đầu, để mô tả chứng hoa mắt không phải chóng mặt không phải chống mặt. Tuy vậy, thiếu máu cục bộ não hoặc rối loạn chức năng tiền đình có thể cũng có cường độ thấp như vậy với các triệu chứng không xác định rõ. Chẳng hạn, giảm nhẹ huyết áp hoặc mất cảm giác tiền đình nhẹ có thể gây cảm giác khác với chóng mặt hoặc ngất, song có thể xác định hợp thức khi dùng các kỹ thuật thử nghiệm kích thích. Những nguyên nhân hoa mắt khác thuộc loại này là hồi chứng tăng thông gió, hạ đường huyết và các triệu chứng thần kinh của trầm cảm làm sảng. Tất cả các bệnh nhân này đều bình thường khi khám thần kinh.

**RỐI LOẠN ĐÁNG ĐI** Một số người có rối loạn đáng đi than phiền bị hoa mắt mặc dù không có chóng mặt hoặc cảm giác khác ở trong đầu. Các nguyên nhân gồm bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh tủy sống, co cứng, cũng đờ do bệnh Parkinson và thất điệu tiêu não. Trong bối cảnh đờ do thuật ngữ hoa mắt được dùng để mô tả vận động bị rối loạn. Có thể kết hợp với đờ ốc quay cuồng, đặc biệt với cảm giác yếu ở chân hoặc nhún nhở; chúng này được gọi là hoa mắt do khuyết tật nhiều giác quan và gặp ở người già khi họ chỉ than phiền hoa mắt khi đi lại. Cảm giác tự thể giảm sút (thứ phát của bệnh thần kinh hoặc bệnh tủy sống và nhún nhở) làm người ta dễ tối quá mức cho bộ máy tiền đình lão hóa. Một tên gọi ít cụ thể hơn song đôi khi thuận tiện là *mất cảm giác lành tính do tuổi tác*.

**DÁNH GIÁ MỘT BỆNH NHÂN HOA MẮT** Công cụ chẩn đoán quan trọng nhất là hỏi tiền sử cảm tham, tập trung vào cái bệnh nhân muốn tả khi nói bị "hoa mắt" có phải chóng mặt không? Có cảm giác quay không? Nếu có một trong hai cảm giác đó và khám thần kinh thấy bình thường thì nên khám thích hợp để tìm nguyên nhân phức tạp của thiếu máu cục bộ hoặc rối loạn chức năng tiền đình.

Khi không chắc nguồn gốc của hoa mắt, thì nên dùng các thử nghiệm kích thích. Các thủ thuật đó tiến hành tại cơ sở y tế để kích thích cả thiếu máu cục bộ não lẫn chức năng tiền đình. Thiếu máu cục bộ sẽ rõ rệt nếu hoa mắt tăng lên khi hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng. Một cách kích thích khác là thủ thuật Valsalva làm giảm dòng máu lên não và gây ra các triệu chứng thiếu máu cục bộ.

Thử nghiệm kích thích đơn giản nhất đối với rối loạn tiền đình là quay nhanh trên ghế quay và ngừng đột ngột. Điều này luôn luôn gây chóng mặt, bệnh nhân có thể so sánh với triệu chứng hoa mắt của mình. Chóng mặt mạnh được tạo ra có thể không giống các triệu chứng tự phát song ít lâu sau đó khi chóng mặt đã hết hoàn toàn, sẽ có đầu óc quay cuồng có thể giống như "hoa mắt của tôi". Khi diễn ra như vậy thì bệnh nhân bị hoa mắt, mới đầu được phân loại là có "cảm giác hỗn loạn trong đầu" giờ đây được chẩn đoán thỏa đáng là chóng mặt nhẹ thứ phát do bệnh tiền đình.

Một kỹ thuật khác gây chóng mặt là làm thử nghiệm nhiệt. Tuổi nước lạnh lên màng nhĩ cho đến khi thấy chóng mặt; sau đó so sánh cảm giác đó với than phiến của bệnh nhân. Bởi vì nhĩ có định mức phản ứng với nhiệt cao nên tốt nhất khi làm thử nghiệm kích thích bằng nhiệt (khác với nhiệt lượng chẩn đoán trong ghi điện rung giật nhĩ cầu) bệnh nhân nhảm mắt, hoặc dùng các kính đặc biệt, loại trùm nhĩ cố định (thúy kính Frenzel). Bệnh nhân có triệu chứng chóng mặt do tư thế nên được làm thử nghiệm thích hợp (hàng 14 - 2); cũng như kích thích bằng nhiệt, thử nghiệm tư thế nhạy cảm hơn khi loại trừ nhĩ cố định.

Một thử nghiệm kích thích sau cùng đòi hỏi sử dụng thúy kính Frenzel là lắc đầu mạnh theo hình diện nằm ngang trong 10 giây. Nếu có rung giật nhĩ cầu sau khi thôi lắc, dù không có chóng mặt, vẫn chứng tỏ có rối loạn tiền đình. Có thể lặp lại vận động theo hướng dọc. Nếu thử nghiệm kích thích gây hoa mắt như một triệu chứng tiền đình, thì nên đánh giá tiền đình như đã mô tả ở trên.

Tăng thông gió là nguyên nhân hoa mắt ở nhiều người hay lo lắng; có thể không có cảm giác kiến bò ở tay và mặt. Chỉ định 2 phút tăng thở bắt buộc cho những bệnh nhân hoa mắt không rõ tại sao, khám thần kinh bình thường. Cũng tương tự như thế, các dấu hiệu trầm cảm (má bệnh nhân khẳng định là thứ phát của hoa mắt) phải cảnh tỉnh người khám về trầm cảm làm sảng là nguyên nhân hơn là kết quả của hoa mắt.

Bệnh hạch TKTU có thể gây cảm giác hoa mắt dù mọi kiểu. Cho nên bao giờ cũng phải khám thần kinh mặt dù tiền sử hoặc thử nghiệm kích thích gợi ý về một nguyên nhân tim, tiền đình ngoại biên hoặc tâm thần. Phát hiện được bất cứ bất thường nào khi khám thần kinh đều gợi ý phải thêm khám chẩn đoán thần kinh thích hợp.

## 15. LIỆT VÀ CÁC RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG KHÁC

Các rối loạn chức năng vận động có thể chia thành:

- 1- liệt do rối loạn các neuron vận động hành tủy hoặc lồng
- 2- liệt do các tổn thương các neuron di xuống vỏ tủy sống, vỏ hành tủy, hoặc thân não (đuôi vỏ tủy sống)
- 3- thiểu diệu (rối loạn phối hợp) do tổn thương ở hệ tiêu hóa kể cả các đầu vào và đầu ra;
- 4- vận động và tư thế bất thường do bệnh ở hệ vận động ngoại thấp và,
- 5- rối loạn dạng mất dung động tác hoặc không liệt của vận động có mục đích do liên quan đến tiêu não. Chương này điểm lại những triệu chứng và dấu hiệu, kết quả của những tổn thương các neuron vận động dưới, các neuron vỏ tủy sống di xuống và các đường khác, cũng như hệ ngoại thấp. Cũng sẽ xem xét các rối loạn mất dung động tác. Ở chương 16 sẽ bàn về hệ tiêu hóa.

### HỆ VẬN ĐỘNG

**ĐỊNH HƯỚNG:** Đối với các cơ tự chủ, liệt có nghĩa là mất co cơ do gián đoạn một hoặc nhiều đường dẫn truyền vận động từ não đến sợi cơ. Nói theo ý học thường ngày, liệt vận động thường có nghĩa là mất chức năng một phần hoặc hoàn toàn. Nên dùng từ liệt nhẹ khi mất chức năng vận động nhẹ và liệt khi mất chức năng vận động nặng. Ngoài tình trạng yếu cơ, vận động không dễ dàng là một suy giảm chức năng quan trọng.

### LIỆT DO BỆNH CỦA CÁC NEURON VẬN ĐỘNG DƯỚI

Qua việc chia nhánh rami của phần tận cùng của sợi cơ, mỗi tế bào thần kinh vận động tiếp xúc với hàng trăm sợi cơ; tất cả làm thành "đơn vị vận động". Mọi thay đổi về lực và kiểu vận động đều được quyết định bởi những sự khác nhau về số lượng và qui mô các đơn vị vận động tham gia hoạt động, lần số tác động, và mẫu hình hoạt động ở những cơ khác nhau. Vận động nhẹ cần ít đơn vị, vận động mạnh hơn cần nhiều đơn vị hơn với qui mô tăng lên. Các đơn vị vận động tham gia có cùng trường lực (loại I) thì làm cho những sợi cơ giàu thêm enzym oxydaza và ty lạp thể; còn những đơn vị tham

giá co cứng mạnh, tức là thành pha co cứng (loại II) là những đơn vị kỵ khí.

Khi một sđron bị bệnh như trong chứng teo cơ tuôn tiến, sợi trực của nó có thể biểu hiện tăng kích thích, và mọi sợi cơ kiểm soát có thể giảm tải một cách tần phát, tách biệt với các đơn vị khác. Kết quả co cứng một hoặc nhiều đơn vị đó là sự giật mạnh trông thấy hay gọi là co cứng cơ cục bộ có thể ghi lại trên điện cơ đồ. Nếu sđron hay sợi trực của nó bị phá hủy thì tất cả các sợi cơ gắn với sđron đó sẽ bị teo không phục hồi được. Có một số sợi cơ mất chỉ phối thần kinh trả nên tăng nhạy cảm và co cứng tự phát song chúng không còn có khả năng đáp ứng lại xung động thần kinh nữa. Hoạt động tách biệt của một số sợi cơ gọi chung là rung cơ. Rung cơ của một số sợi cơ gọi là rung cơ. Rung cơ tinh vi đến mức không thể trông thấy nó qua da nguyên vẹn và chỉ có thể ghi được dưới dạng mui nhọn thể năng ngắn trên cổ điện đồ. Các thô thần kinh vận động của mỗi rẽ trước trả trận với các thô của các rẽ ở gần kề và nối lại để tạo thành đám rối. Mặc dù việc phân bố thần kinh dài để theo các đoạn của cột lưng mỗi cơ то được hai rẽ hoặc hoa nón cung cấp. Trái lại mỗi dây thần kinh ngoại biên phân bố vận động hoàn toàn cho một cơ hoặc một nhóm cơ. Vì lẽ đó, việc phân bố liệt do bệnh của tế bào súng trước hoặc rẽ trước khác với liệt tiếp theo một tổn thương của dây thần kinh ngoại biên. Liệt sđron vận động dưới là kết quả trực tiếp của phong bế hoặc phá hủy các tế bào súng trước hoặc các sợi trực của chúng ở rẽ trước và các dây thần kinh. Đầu hiệu và triệu chứng thay đổi tùy theo khu trú của tổn thương. Có lẽ vẫn dễ quan trọng nhất về mặt lâm sàng là có những thay đổi cảm giác cùng tồn tại hay không? Việc kết hợp liệt nhão, mất phản xạ và mất cảm giác thường chỉ ra rằng các dây thần kinh hỗn hợp vận động và cảm giác bị liên quan hoặc có bệnh ở cả rẽ trước và rẽ sau. Nếu không có thay đổi cảm giác, tổn thương chắc chắn khu trú ở chất xám của tuy sống, ở rẽ trước ở nhánh thuận tuy vận động của dây thần kinh ngoại biên hoặc chỉ ở các sợi trực vận động mà thôi. Dù khi không phân biệt sự khác nhau giữa tổn thương rẽ nhai (tuy sống) và rẽ trước.

Mọi hoạt động vận động, ngay cả loại phản xạ sở dĩ nhất, cũng cần sự cộng tác của nhiều cơ. Phản

tich một vận động tương đối đơn giản như viết chữ nắm tay cho ta một số ý nghĩ về tính phức tạp của việc dàn xếp các sđron nằm bên dưới. Trong động tác này, vận động đầu tiên là co các cơ gấp của các ngón tay, cơ gấp ngón nông và sâu, cơ gấp ngón dài ngắn, cơ dạng ngắn ngón cái. Các cơ này tác động như là chủ vận hoặc động lực đầu tiên trong động tác này. Để gấp cho nhẹ và mạnh, các cơ duỗi của ngón tay (co đối lập) phải giãn ra cùng một tỷ lệ như các cơ gấp co lại. Các cơ gấp ngón tay cũng có chiều hướng gấp cổ tay phải và vì nó làm yếu nắm tay nên các cơ duỗi cổ tay phải cũng tham gia vào cuộc đê ngăn ngừa nó gấp lại. Tác động của các cơ duỗi cổ tay là *hợp đồng* cho nên gọi là cơ hợp đồng trong động tác đặc biệt này. Khuỷu và vai phải ổn định nhờ những cơ gấp và cơ duỗi thích hợp tham gia như những cơ cố định. Việc phối hợp các cơ chủ vận, đối lập, hợp đồng và cố định bao gồm phân bổ thần kinh tương hỗ và được các cơ chế đoạn lung điều khiển dưới sự hướng dẫn của não vào tư nhận cảm. Chỉ có vận động chủ vận trong một động tác tùy ý có lẽ mới bắt đầu ở vỏ não.

Thêm nữa, có nhiều hoạt động vận động cơ bản như duy trì một số tư thế và bước đi trong đó các cơ chủ vận và cơ đối lập co đồng thời (xem chương 16). Các vận động luân phiên ở lưng khi bước đi là một loại phối hợp cao tinh vi hơn. Cũng vậy, khi giữ cho thân mình ở tư thế thẳng đứng, khi chân phải vững như là cột trụ, và khi rung, các cơ chủ vận và đối lập phải tác động đồng thời.

Nói chung, vận động càng tinh, phối hợp càng phải cù thế giữa các cơ chủ vận và cơ đối lập.

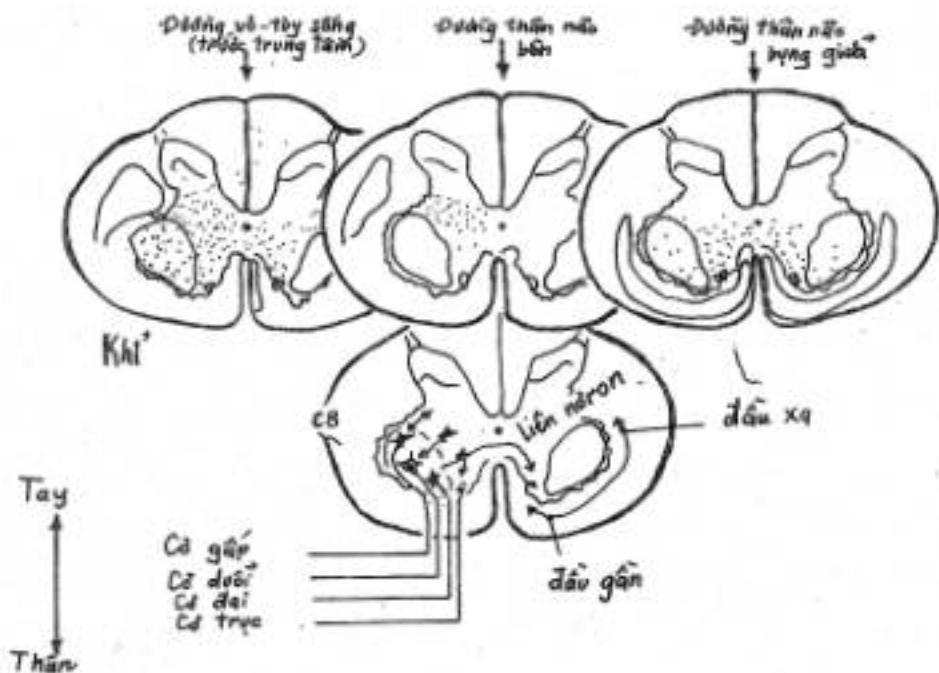
Nếu tất cả hoặc gần như tất cả các dây vận động ngoại biên chỉ phối một cơ bị phá hủy thì các vận động tùy ý, tư thế và phản xạ đều bị mất. Cơ trở nên mềm và thụ động chịu duỗi ra quá mức, ta gọi đó là *não cơ*. Trương lực cơ (sự chống lại nhẹ khi một cơ thư giãn bình thường vận động thụ động) sẽ bị giảm: (*giảm trương lực hoặc vô trương*). Cơ mất thần kinh sẽ teo dài, thường giảm 20 - 30% trọng tài trong vòng 4 tháng. Phản ứng phản xạ của cơ mất khi kéo ra đột ngột hoặc gõ vào gần.

Nếu chỉ một ít đơn vị vận động ở cơ bị ảnh hưởng thì sẽ xảy ra liệt một phần. Khi mất chỉ phối thần kinh một phần có thể có dấu hiệu rung trên điện cơ đồ.

Được biết rằng trường lực cơ và phản xạ gần gũi phụ thuộc vào các thỏi và các sợi hợp lưu, làm nên tình trạng gốc của cơ. Gõ vào gần, khi kích thích các thỏi sẽ hoạt hóa các neuron hợp lưu, truyền xung

động tới các neuron vận động alpha kết quả là co cơ nhanh hoặc phản xạ gần gũi quen thuộc.

#### LỊCH ĐO BỆNH CÁC NEURON VỎ-TỦY SỐNG, VỎ-HÀNH TỦY VÀ DƯỚI VỎ-TỦY SỐNG



Hình 15-1. Phản bối các dây thần kinh của các đường dẫn truyền xuống của vỏ não và thân não (chữ số nhỏ) ở vùng hông trung gian và nhóm neuron vận động ở khỉ rhesus. Chú ý đường thân não bên (xuất phát từ nhân đồi hình chai và nút cầu hưng bụng) tận cùng ở liên neuron liên quan chủ yếu đến các cơ hàn tay. Đường thân não bụng giữa (từ thể chai, nhân kế Cajal, cầu, và chức lưới tủy và nút giữa và nhân tiền đình) tận cùng ở liên neuron liên quan đến các cơ dài ở thân và các chi.

Đường vỏ-tủy sống ở mức ngang chất tủy chia khoảng 1 triệu sợi trục. Nhiều thỏi xuất phát không chỉ từ các tế bào Betz khổng lồ của vỏ não vận động (vùng Brodmann 4) mà còn từ tế bào Betz nhỏ hơn ở vùng 4, tế bào của vỏ não trước trung tâm gần kề (vùng 6) và những tế bào của vỏ não vận động phụ ở vỏ não hồi trán trên và vỏ não sau trung tâm (vùng 1, 2, 3, 5, 7). Đường vỏ-tủy sống là đường liên hệ duy nhất trực tiếp từ não tới tủy sống. Nội vỏ trong, các thỏi vỏ-tủy sống trải rộng với nhiều thỏi để tận cùng trong chất khía, nhân nhạt, chất đen, nhân đỏ, chất luội và với các thỏi khác di lên

đồi thị. Các thỏi di rời nhau của các dày sọ não tích riêng ở não giữa, nơi đây bắt chéo ở đường giữa với nhân của dày sọ não ở bên đối diện. Các thỏi này làm thành đường vỏ-mào giữa, vỏ-cầu, và vỏ hành-tủy, và vì có chức năng tương tự như đường vỏ-tủy sống nên có thể ở bên trong hệ thấp của các neuron vận động. Việc bắt chéo đường vỏ-tủy sống ở đầu tận cùng dưới của tủy thay đổi. Hầu hết các thỏi bắt chéo nằm ở phần bên-sau của bộ bên, một ít thỏi bắt chéo để tạo nên bộ trước. Một ít thỏi, 10-20% không bắt chéo, mà đi xuống cùng bên, gọi là đường vỏ-tủy sống không bắt chéo. Đặc biệt, tất cả bắt chéo, hiếm lắm mới có thỏi không bắt chéo. Tận cùng của đường vỏ-tủy sống chủ yếu ở các cơ nón

\* đơn vị chiều dài của sợi - ND

rõ ràng trung gian của chất xám ở lồng và không quá 25% thành lập mối liên hệ synap trực tiếp với tế bào sừng trước (hình 15-1).

Vùng vận động của vỏ não bao gồm phần của hồi trước trung tâm có chứa các tế bào Betz (vùng 4) song cũng mở rộng ra phía trước vào vùng 6 và vùng vận động phụ của hồi trán trên và ra phía sau vào thùy đỉnh trước, đó gọi là vùng cảm giác. Về mặt sinh lý, đây là vùng vỏ não có thể kích thích bằng điện, có thể khêu gợi lên những vận động riêng biệt bằng cách thích với cường độ tối thiểu. Nhóm cơ bên đối diện ở mặt, tay, thân mình, chân có đại diện trên vỏ não vận động, phần của mặt ở phần dưới hồi tiền trung tâm và phần của chân ở tiêu thùy ceph trung tâm ở mặt giữa của bán cầu não. Phần của thân, nói chung, có thể làm những động tác nhẹ, có đại diện rộng nhất ở vỏ não. Một trong những chức năng của vỏ não vận động là tổng hợp các vận động đơn giản thành vỏ số những mẫu vận động biệt hóa cao độ từng mức.

Lết-vô-tuy sống có thể do tổn thương ở vỏ não, chấn thương dưới vỏ, bao trong thân não hoặc tuy sống. Hình như còn nhiều cái nữa bị liên lụy ngoài đường vô-tuy sống hoặc bô thấp. Tác dụng của một tổn thương thuần túy hệ vô-tuy sống ít điển hình hơn nhiều so với liệt nửa người do tổn thương mạch máu hoặc nguyên nhân khác. Khi chỉ một bên bô thấp tuy bị phâh hủy sẽ thấy chức năng vận động phục hồi đáng kể ở tay, chân bên đối diện, chỉ để lại cứng nhẹ, tăng phản xạ huống động cơ hoặc gân, dấu hiệu Babinski dương tính. Sự phục hồi này có thể do còn giữ được một ít thể trong bô thấp, hoặc giữ được các đường thần não bên, song ý nghĩ quan trọng hơn gọi là trong những trường hợp như thế này là liệt cứng hoàn toàn nửa người không chỉ do giảm đoạn đường vỏ não-tuy sống mà còn do những thoái xung khắc từ vỏ não (vô - nhẫn dô, vô-khoa, vô-nhẫn nhạt, vô-chu và vô-lai) và từ thân não (lai-tuy sống-liền định-tuy sống và nhẫn dô-tuy sống). Ảnh hưởng của các thoái ngoại thấp này không chỉ phản ánh trong mức độ liệt, mà còn trong tình trạng của các nơron phản đoạn mất liên hệ phục vụ cho các chức năng phản xạ, tư thế và vận động. Cho nên cho rằng liệt cứng nửa người là một hội chứng bô thấp là không thấu tình đạt lý. Mối trường lực liệt nửa người (xem dưới) lôi cuốn rối loạn chức năng phản xạ của các đường bung giữa thân não (hình 15.1).

Với những tổn thương vô-tuy sống ở người việc phân bố liệt thay đổi tùy theo khu trú của tổn thương, song có một số đặc điểm chung. Liệt do tổn thương các nơron vận động ở trên bao giờ cũng lôi cuốn một nhóm cơ, không bao giờ chỉ từng cơ riêng biệt. Về vận động tuy ý còn lại cái gì thì cố gắng tối đa để đạt được vẫn chậm hơn ở chỉ bình thường, các đơn vị vận động được phục hồi ít hơn và cần số giãm tái của chúng cũng giảm. Liệt không bao giờ lôi cuốn toàn bộ cơ bắp ở một bên thân người, dù khi liệt hoàn toàn nửa người. Những vận động nhất thiết hai bên như của mắt, hàm, hầu, cổ, ngực, bụng, có ít nếu tất cả đều bị. Cơ bàn tay và tay bị nặng nhất rời đến cơ chân, trong các cơ hộp sọ, chỉ có các cơ phần dưới mặt và lưỡi bị liên lụy tối mức độ đồng ké. Việc kiểm soát của vỏ não đối với mọi vận động, tối mức độ nào đó, là hai bên. Những thử nghiệm chứng minh là liệt nửa người xấu đi khi hệ vận động bên đối diện bị bệnh làm giảm doạ. Liệt vận động do vô-tuy sống ít khi hoàn toàn trong một thời gian dài; về mặt này, nó khác với liệt hoàn toàn và tuyệt đối do phá hủy hoàn toàn hoặc cắt đứt hoàn toàn các tế bào và sợi trục của sừng trước. Tay liệt có thể đột ngột cử động khi kéo căng hoặc mở ra, và lúc nào cũng có thể gợi lên những phản xạ lồng khac nhau.

Tổn thương cấp tính của hệ vận động vô-tuy sống và dưới vô-tuy sống ở các mức thấp, như cột cổ, không chỉ gây liệt vận động tuy ý mà còn làm mất tạm thời các phản xạ lồng do các đoạn bên dưới tổn thương chi phối. Bệnh này gọi là sốc tuy sống. Sau ít ngày tối vài tuần, sốc hết nên bệnh nhân bình thường khỏe mạnh và đưa đến hiện tượng gọi là căng. Cứng là một nét của mọi tổn thương hệ vận động ở não, bao, não giữa và chu não. Khi tổn thương ở não và thân não, nó thường không xuất hiện ngay, vì trong những trường hợp ngoại lệ, chỉ bị liệt vẫn nhéo, song phản xạ sinh động. Cùng liên quan đến hoạt tính quá mức của các nơron lồng vận động được giải thoát hoặc thoát ức chế. Người ta xác định nó là một rối loạn vận động có đặc tính là tăng theo tốc độ trong các phản xạ kéo trường lực ("trường lực cơ") cùng với gần giật quá mức do tăng kích thích phản xạ kéo; đó là một thành tố của hội chứng "nơron vận động trên". Tư thế của tay và chân bảo cho ta là một số nơron tuy sống hoạt động hơn các nơron khác. Với những tổn thương trên lồng, tay bị giữ ở tư thế chuyển sấp, gấp, và chân

dạng, ở tư thế duỗi. Cố gắng duỗi tay hoặc gấp chân thư động, sau một khoảng tự do ngắn, sẽ gặp sự chống lại tăng lên, rồi sau đó có thể chịu thua (hiện tượng xiết chặt dao). Khi để chỉ vào tư thế mới, sự chống cự lại tái hiện (phản ứng kéo dài hoặc rút ngắn). Hiện nay loại cảng kiểu xiết chặt dao ít gặp, thường gặp hơn những tổn thương vỏ-tủy sống và trên đoạn gây ra chống lại vận động. Các phản xạ gấp dau vùng lưng, trong đó dấu hiệu Babinski là một phần, cũng được giải thoát và mất các phản xạ da-cơ ở bụng và bìu. Với các tổn thương não cũng có thể khêu gợi phản xạ kéo quá mức và phản xạ da ở các cơ hợp sọ cũng như chỉ và thân mình; và khi rối loạn vỏ-tủy sống ở hai bên, sẽ có liệt giường tay (nói khô, khó phát âm, khó nuốt cùng với liệt dây thần kinh mặt cả hai bên), thường kèm theo "cảm xúc dễ thay đổi".

Cơ kéo dài cơ gấp hoặc cơ duỗi xảy ra khi có các tổn thương ở tủy sống; đó là do giải thoát các phản xạ da, giữ lại phản xạ và cũng cơ, giảm đi do một tổn thương lưng chỉ rõ tổn thương đường đường vận động xuống và các đoạn ở dưới mức tổn thương không việc gì. Cũng có thể gặp khi các chi không liệt mà chỉ liệt nhẹ và kết hợp với các vận động tùy ý liên quan đến các bất thường. Nói chung, mọi cố gắng của bệnh nhân để cử động các đầu chỉ bị liệt bị cảm trở. Mất các vận động tế nhị các ngón tay và những vận động phối hợp tinh tế của bàn tay; Các cơ gần chịu sự kiểm soát tùy ý tối hơn. Hợp đồng các vận động cuối cùng có thể xuất hiện. Chẳng hạn, ở chi trên, một sự hợp đồng gấp, gấp ngón tay, gấp cổ tay và chuyển sấp, gấp khuỷu tay, nâng vai và dạng vai xảy ra khi cố gắng nắm chặt một vật, cầm, và sấp khuỷu. Cố gắng đẩy bằng bàn tay sẽ đưa đến kết quả chuyển sấp nhẹ bàn tay, duỗi hoặc gấp các ngón tay, duỗi cổ tay và khuỷu, khép cổ tay và hạ thấp vai. Ở đầu chân, hợp đồng cơ duỗi (khép dùi, duỗi dùi và đầu gối, gấp các ngón chân về phía gan bàn chân và chân) mạnh hơn hợp đồng cơ gấp khi dạng háng, gấp háng và đầu gối, gấp về phía lưng (và đảo ngược các ngón chân). Phản hợp đồng này gọi là dấu hiệu xương chày Strumpell, xuất hiện khi cố gắng nâng chân hơi bị liệt lên. Hợp đồng duỗi tốt hơn làm thuận lợi cho việc mang trọng lượng và di lại mà gần như mọi bệnh nhân liệt nửa người cuối cùng đều làm được. Những hợp đồng này chỉ rõ không chỉ giảm hoạt hóa tùy ý các tế bào sống trước (tác dụng tiêu cực của một tổn thương

vận động) mà còn có phản xạ quá mức và giảm tái hợp đồng trong cùng một số neuron vận động (tác dụng tích cực của tổn thương). Cố gắng cương quyết để cử động chỉ bị liệt nhẹ cũng có thể gây ra những vận động liên kết đối xứng (gương) ở chi lành.

Các chất dẫn truyền thần kinh cho hưng phấn và ức chế của neuron trong các đường vỏ-tủy sống, nhân đồi-tủy sống, tiền đình-tủy sống, và luôi-tủy sống, hoặc ở các đường cảm giác ngoại biên hướng tâm chưa được sáng tỏ hoàn toàn. ít nhất 5 chất dẫn truyền thần kinh đã được xác định: Acetylcholin (ACh), noradrenalin, serotonin, glycine và  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA). ACh làm hưng phấn; glycine và GABA làm ức chế. Song nói khu trú chính xác của chúng chưa được xác định. Ngày nay khi cung, trong đó các neuron hưng phấn các cơ duỗi ở chân và các cơ gấp ở tay được hoạt hóa mạnh, cũng chưa biết các chất dẫn truyền thần kinh hưng phấn có hoạt động quá mức hay không, hay là các chất dẫn truyền ức chế giảm *hay là cả hai?* Dấu hiệu thông thường chỉ rõ rằng các thuốc làm giảm cùng tác động ở tủy sống làm thay đổi chức năng dẫn truyền thần kinh. Baclofen ngăn cản giải thoát các chất dẫn truyền hưng phấn và diazepam làm tăng thuận lợi cho ức chế tiền synap qua trung gian GABA.

Bảng 15-1 chỉ ra những chỗ khác nhau chủ yếu giữa các hội chứng vỏ-tủy sống và neuron vận động ở dưới.

#### RỐI LOẠN CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG KHÔNG LIỆT HOẶC MẤT ĐỦNG ĐỘNG TÁC

Ngoài liệt do các neuron trên và dưới cùng với tổn thương nào, còn có thể mất những vận động đã học được có thể kích thích liệt nhẹ ở một chi. Cái này gọi là *mất dùng động tác*; có thể coi đây là một rối loạn vận động đã học được. Không phải do yếu, không phối hợp, mất cảm giác hoặc không hiểu mệnh lệnh. Những động tác học được hoặc thực hành tùy thuộc sự hình thành các mẫu vận động, đặc biệt những cử chỉ và những động tác phải dùng đến công cụ và dụng cụ. Một khi được thành lập, chúng được ghi nhớ và tái hiện trong những hoàn cảnh riêng. Các cử động tác nào có mục đích thuộc loại này đều được hiểu là diễn ra theo nhiều giai đoạn. Ý nghĩa về một động tác phải xuất hiện trong tư tưởng của chủ thể trong một tình huống kích thích thích hợp, có lẽ do một mệnh lệnh nói phải làm một cái gì đó.

Bảng 15-1. Sự khác biệt giữa liệt do tổn thương các nơron vận động trên và dưới

Liệt do các nơron vận động trên	Liệt do các nơron vận động dưới
Nhóm cơ bị tổn thương. Không bao giờ có riêng biệt	Cơ riêng biệt có thể bị
Teo nhẹ	Teo rõ, 70 - 80% khối lượng chung
Cứng, phản xạ gần tăng	Nhão và giảm trương lực, mất phản xạ gần
Phản xạ gần bàn chân dưới; dấu hiệu Babinski dương tính	Phản xạ gần bàn chân, nếu có, là kiểu gấp bình thường
Không rung vận bộ cơ	Có thể rung giật tùng bộ cơ
	Điện cơ đồ phát hiện số lượng đơn vị và rung cơ giảm

Ở những người thuận tay phải và hầu hết ngoài thuận tay trái, các cơ chế nơron để hiểu và trình bày ý kiến về một động tác (số đếm hoặc hình ảnh vận động) đáp ứng một mệnh lệnh nói hoặc một kích thích bằng lời nói và tái hiện nó được khu trú ở phía sau, nơi nối tiếp giữa thùy đỉnh và thùy thái dương bên trái vùng này (vùng Wernicke) liên hệ với các vùng tiền vận động để kiểm soát tay phải, rồi thông qua thê chai, với các vùng vận động của bàn chân phải để kiểm soát phía bên trái. Mất liên lạc vùng Wernicke với các vùng vận động của bàn chân phải (thường nhất là do tổn thương phần giữa thê chai) đưa đến kết quả *mất đồng động* tức các chỉ trái khi thử nghiệm bằng đáp ứng với những mệnh lệnh nói.

Không thực thi được một số động tác trong bối cảnh đúng đắn trong khi vẫn còn khả năng thực hiện những động tác riêng biệt có liên quan là đặc điểm chính của mất đồng động tác. Thủ nghiệm lâm sàng thích đáng nhất của giảm vận động thuộc loại này là quan sát một loạt động tác tự làm như dùng lược, dạo cao rau, chải răng, hoặc một công cụ thông thường, hoặc làm điều bộ thông thường chẳng hạn vẩy tay tạm biệt, chào, giờ nắm đấm như khi bắt giặc, hoặc hôn. Những động tác này có thể tạo ra hình thường bằng một mệnh lệnh hoặc yêu cầu bắt chước làm theo người khám bệnh. Tuy nhiên, không làm theo được một mệnh lệnh nói hoặc viết có thể là do chứng mất nói ngăn cản việc hiểu yêu cầu phải làm cái gì, hoặc chứng mất nhận thức có thể cản trở việc nhận biết công cụ hoặc đồ vật cần dùng đến. Tuy nhiên, khi đã loại trừ những khó khăn này,

còn một loại suy giảm vận động đặc biệt, trong đó bệnh nhân hiểu nhưng không nhỡ phải làm như thế nào một động tác, đặc biệt trong hoàn cảnh không tự nhiên. Bệnh nhân có thể biết phải làm cái gì, song không thể diễn dịch ý nghĩ về chuyển động các vận động thành một động tác cụ thể, được thực thi đúng. Suy giảm vận động này có thể thấy rõ sau mệnh lệnh nói cũng như yêu cầu làm theo các cử chỉ của người khám bệnh. Mỗi khi hai bệnh này có thể phân ly; bệnh nhân vẫn nói được nhưng không thể thực thi một mệnh lệnh nói, nhưng lại có thể bắt chước động tác làm cử chỉ, điều bộ. Cũng thế, khi chỉ đưa công cụ, bệnh nhân có thể sử dụng thích hợp một cách tự động.

#### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT LIỆT

Việc xem xét chẩn đoán liệt có thể được đơn giản hóa theo những cách chia nhỏ sau đây, liên quan tới khu trú và phân bố sức yếu của.

**LIỆT MỘT CHI.** Khám những bệnh nhân than phiền yếu ở một chi nhiều khi phát hiện yếu có chỉ khác, và bệnh thực sự là liệt nửa người hoặc liệt hai chi. Thế nhưng thay vì tất cả các cơ ở một chi thì lại tìm thấy chỉ có những nhóm cơ riêng biệt bị. Thất điệu, rối loạn cảm giác, hoặc đau ở một chi thường được bệnh nhân giải thích là yếu, hình như muốn giải hạn máy móc vào viêm khớp hoặc cứng do Parkinson.

Nói chung cơ có bị teo hay không ở một chi bị liệt có thể giúp ích cho chẩn đoán.

**LIỆT CÓ TEO NHE HOẶC KHÔNG TEO** Một chi dễ lầm không dùng đến có thể dẫn đến teo cơ,

song thường không rõ rệt như trong các bệnh làm mất chi phối thần kinh tới các cơ. Phản xạ gần bình thường; đáp ứng của cơ với kích thích điện trên điện cơ đã không thay đổi.

Nguyên nhân thường gặp nhất của liệt một chi, không làm teo cơ là tổn thương ở vỏ não. Hiếm xảy ra trong những bệnh làm giảm đoạn đường vỏ - tủy sống ở trong thân não hoặc tủy sống vì ở đây các sợi di đến tay và chân rất gần nhau. Một tổn thương mạch máu ở vỏ não (nghẽn mạch hoặc tắc mạch) là nguyên nhân thông thường nhất, song cần thường thăm kín, khói u hoặc áp xe cũng có tác dụng tương tự. Xo cứng rải rác và u cột sống, rất sớm có thể gây yếu chi, thường thường là yếu ở chân. Yếu do tổn hại hệ vỏ-tủy sống và dưới vỏ-tủy sống thường kèm theo cứng, tăng phản xạ và dấu hiệu Babinski dương tính. Tuy vậy, những bệnh cấp tính phả huy động vận động ở tủy sống mới đầu (trong nhiều ngày) có thể làm giảm các phản xạ gần gây giảm trương lực (sốc lồng). Điều này không xảy ra khi tổn thương một phần hoặc tổn thương phát triển chậm và chỉ ở mức tối thiểu trong các tổn thương thân não và não.

Trong các bệnh cấp tính ảnh hưởng đến các neuron vận động dưới, các phản xạ gần bao giờ cũng giảm hoặc mất, song có thể teo cơ không xuất hiện trong nhiều tuần. Do đó phải lưu ý tới cách bắt đầu và thời hạn của bệnh khi đánh giá các phản xạ gần, trương lực cơ, và mức độ teo trước khi đạt được chẩn đoán giải phẫu học.

**LIỆT CÓ TEO CƠ** Cùng với liệt, các phản xạ gần giảm hoặc mất, trương lực giảm, có thể thành bờ trống thấy. Điện cơ đã cho thấy giảm số lượng đơn đơn vị vận động (nhiều khi trên đại thể), thành bờ khi nghỉ và rung cơ. Tổn thương có thể ở tủy sống, các rễ hưng hoặc các dây thần kinh ngoại biên. Khu trú của nó thường thường do phân bố các cơ bị liệt quyết định (đều là dây thần kinh, rễ hưng hoặc tủy sống bị liên lụy), hoặc do các triệu chứng và dấu hiệu thần kinh kết hợp hoặc quyết định bằng những thủ nghiệm đặc biệt (khám dịch não tủy, chụp CT hoặc chụp cộng hưởng từ hạt nhân và làm tủy đỡ). Liệt teo một tay (ảnh hưởng đến tay) tương đối hiếm gặp và khi nó xảy ra thì phải nghĩ tới chấn thương đâm ròi cánh tay ở trẻ em, bệnh bại liệt trẻ em, viêm tủy xâm ở người lớn, bệnh rỗng tủy sống, và cũng teo cơ cột bẹn, hoặc những tổn thương khác của đâm ròi cánh tay. Liệt một chân hay gặp hơn

và có thể do tổn thương tủy sống vùng ngực hay tủy sống vùng thấp hưng gây ra, nghĩa là chấn thương, khói u, viêm tủy, xo cứng rải rác. Xo cứng rải rác hầu như không bao giờ gây teo cơ, và vỏ não liên đới và nhiều loại viêm dây thần kinh ít khi làm liệt tất cả hoặc hầu hết các cơ của một chi. Teo cơ có thể bắt đầu ở một chi, song với thời gian, bệnh nhân sẽ có mẫu hình khá đối xứng gốc chi và thân bị liên lụy rõ ràng. U sau phúc mạc một bên có thể làm liệt chân do làm tổn thương đám rối lung - cùng.

**LIỆT NỮA NGƯỜI** Mất sức mạnh của tay, chân và nhiều khi cả ở một vè một bên thân thể là cách phân bố hay gặp nhất của liệt ở người. Rất ít ngoại lệ (vài trường hợp viêm tủy xâm khác thường hoặc bệnh hệ thống vận động) mẫu liệt này là do liên lụy đến các đường vận động đi xuống.

#### KHU TRÚ TỔN THƯƠNG GÀY LIỆT NỮA NGƯỜI

Thường thường có thể suy ra vị trí của tổn thương từ những kết quả thần kinh kết hợp tìm thấy. Bệnh khu trú ở vỏ não, chất trắng và vỏ bọc trong thường gây yếu hoặc liệt mặt, tay và chân bên đối diện. Xảy ra các cơn động kinh hoặc nói có khuyết tật (mất nói) mất cảm giác do vỏ não (mất nhận thức, mất khu biệt hai điểm...), mất nhận thức bệnh hoặc khuyết tật trong thị trường gọi tên khu trú ở vỏ hoặc dưới vỏ não. Liệt nửa người thường tùy ảnh hưởng đồng thời đến mặt, tay và chân chúng tôi có tổn thương ở viền sau của vỏ bọc trong, thường là khía cạnh khuyết về mạch máu.

Tổn thương đường vỏ-tủy sống và vỏ - hành tủy ở phía trên thân não gây ra liệt mặt, tay và chân bên đối diện. Trong trường hợp này tổn thương được khu trú do có liệt các cơ do dây vận nhãn cùng bên với ổ tổn thương chỉ phối như hội chứng Weber, hoặc những tìm kiếm thần kinh khác. Tổn thương cầu não thấp gây ra liệt mặt giang cung bên hoặc liệt mặt kết hợp với yếu hoặc liệt tay và chân bên đối diện (hội chứng Millard - Gubier). Tổn thương phần thấp nhất của thân não, nghĩa là ở tủy ảnh hưởng đến lưỡi, đôi khi đến yết hầu, thanh hầu ở một bên, tay và chân bên đối diện. Các "liệt chéo" này raro hay gặp trong các bệnh thần não, đã được mô tả ở chương 343. Liệt nửa người thất điều kèm hoặc không kèm khó phát âm cũng chỉ rõ tổn thương ở đáy cầu bên đối diện.

Hiếm thấy liệt nửa người cùng bên (trừ các cơ da

dau có thể gây ra do tổn thương ở cột bên của tủy sống cổ. Ở đây, tuy vậy quá trình bệnh lý thường gây ra triệu chứng hai bên, kèm theo liệt nhẹ hoặc liệt từ chí. Liệt cùng bên, nếu kết hợp với mất cảm giác rung hoặc cảm giác tư thế cùng bên cùng với mất cảm giác đau và cảm giác nhiệt bên đối diện (hội chứng Brown - Sequard) có nghĩa là bệnh ở một bên tủy sống (chương 353).

Teo cơ nhẹ nhiều khi kết hợp với liệt nửa người song không bao giờ đến mức như thấy trong các bệnh của các neuron vận động dưới. Teo ở đây phần lớn là do không dùng đến. Khi vỏ não vận động và các phần gần kề của thùy định bị tổn hại khi còn nhỏ, thì phát triển bình thường của hệ xương ở các chi bị chậm lại. Các chi liệt, thậm chí cả thân mình ở bên bị liệt nhẹ hơn phía bên kia.

Điều này không diễn ra nếu liệt bắt đầu sau khi phần lớn xương đã phát triển (sau dậy thì). Trong liệt nửa người do tổn thương tủy sống, các cơ ở mức tổn thương có thể bị teo, nếu có sự huy hại kết hợp ở tế bào sừng trước hoặc rễ trước.

**NGUYÊN NHÂN LIỆT NỬA NGƯỜI.** Bệnh mạch máu não và thần não chiếm nhiều nhất trong các nguyên nhân liệt nửa người. Chấn thương (đung giập não, chảy máu quanh và dưới màng cứng) chiếm hàng thứ hai, và những bệnh khác như u não, áp xe não, viêm não, bệnh hủy myelin và những biến chứng của viêm màng não, lao, giang mai ít quan trọng hơn.

#### **Liệt hai chân**

Liệt hai chân có thể xảy ra trong những bệnh của tủy sống và các rễ tủy của các dây thần kinh ngoại biên. Dùi khi các khối u cạnh cột dọc và trán dịch não có thể làm yếu chân. Nếu bắt đầu cấp tính, có thể khó phân biệt liệt do tủy sống với liệt do tổn thương neuron bởi trong bất cứ bệnh tủy cấp tính nào, sọ lồng đưa đến kết quả mất phản xạ và nhão cơ. Quy tắc là trong các bệnh cấp tính của tủy sống, liệt ảnh hưởng đến tất cả tổn thương các cơ ở dưới mức. Thường thường, nếu chất thẳng bị tổn hại rõ ràng, thi thường kết hợp với mất cảm giác ở dưới mức đặc biệt (mất cảm giác đau và cảm giác nhiệt - đường lồng đòn bên và mất cảm giác đau và cảm giác rung và tư thế - các cột sau). Cũng như vậy, trong bệnh hai bên của tủy sống, cơ thắt hông quang và ruột bị liệt. Dịch não tủy thường biến đổi (phong bế động học tăng protein và tế bào). Trong các

bệnh dây thần kinh ngoại biên, mất cả vận động và cảm giác thường ảnh hưởng đến các cơ xa của chân nhiều hơn là các cơ gần (trừ ngoại lệ là viêm da thần kinh không rõ nguyên nhân) các cơ thất không bị ảnh hưởng hoặc chức năng chỉ bị rối loạn nhẹ ngắn hạn. Mất cảm giác, nếu có, thi thường là rối loạn xúc giác, ngoại biên, rung, cảm giác tư thế, cảm giác đau và nhiệt vẫn còn trong nhiều trường hợp. Mức protein trong não tủy có thể bình thường hoặc cao. Nghiên cứu dẫn truyền thần kinh qua các rễ sau (sóng F) luôn luôn thấy bất thường.

**Liệt hai chân cấp tính** (trừ do chấn thương hoặc di căn) tương đối ít gặp. Hiếm khi có thể do tổn thương cầu não ảnh hưởng đến các thô của chân nằm gần đường giữa (như trong nhồi máu cầu hoặc tiêu myelin ở tâm cầu). Động huyết tủy tự phát kèm theo xuất huyết từ một dì tật mạch máu (u mạch, giãn mạch) tắc động mạch lưng cùng với nhồi máu (nhuyễn tủy), và phình động mạch chủ hoặc xơ cứng động mạch những động mạch lưng nuôi xuất phát từ động mạch chủ dẫn tới nhồi máu (nhuyễn tủy) là những loại hay gặp nhất của liệt hai chân đột ngột (hoặc từ chí nếu có bị liên lụy); Viêm tủy hậu nhồi máu kheo hoặc hậu tiêm chủng, viêm tủy mất myelin cấp tính (bệnh Devic nếu thi thần kinh bị ảnh hưởng) viêm tủy hoại tử và áp xe quanh màng cứng hoặc xuất huyết kèm theo chèn ép tủy sống có chiều hướng phát triển phần nào chậm hơn sau hàng giờ hoặc hàng ngày, song cũng có thể bắt đầu cấp tính. Bệnh bại liệt ở những nước tiêm chủng không dày đủ, biểu hiện như rối loạn thuần túy vận động với viêm màng não, và phải phân biệt với những bệnh tủy cấp tính khác.

**Liệt hai chân bán cấp hay慢性** ở người lớn có thể xảy ra trong bệnh xơ cứng rải rác thoái hóa phổi hợp bán cấp, u tủy sống, và di căn, thoái hóa cột sống cổ, viêm màng não tủy giang mai, nhiễm khuẩn quanh màng cứng慢性 (nấm hoặc những bệnh u hạt khác), bệnh hè vận động, liệt cùng hai chân có tính gia đình và bệnh rỗng tủy (xem chương 353 bàn về các bệnh ở tủy sống này).

Nhiều loại viêm da thần kinh và viêm da có phải xét đến để chẩn đoán phân biệt, bài các bệnh này cũng có thể gây liệt nhẹ hai chân, thời điểm Friedreich và liệt hai chân có tính gia đình, loạn dưỡng cơ tuần hoàn và các loại viêm da thần kinh慢性 có chiều hướng xuất hiện ở cuối tuổi thơ và tuổi thiếu niên, và tiến triển chậm.

**Liệt hai chân (hoặc liệt nhẹ hai chân)** có thể do tổn thương ở vùng vỏ não dành cho chân. Phản ứng nhồi máu não ở động mạch (động mạch não trước) hoặc tĩnh mạch (tĩnh mạch dọc trước và tĩnh mạch não nhánh) là nguyên nhân của liệt hai chân cấp tính; U màng não cạnh dọc là nguyên nhân của liệt hai chân慢性 không đổi sang. Những dấu hiệu thường gặp khác như lú tần, sưng sô, hoặc động kinh chỉ rõ khu trú ở não và không đặt thành vấn đề chẩn đoán phân biệt.

**Liệt tứ chi**: Tất cả những gì đã nói về nguyên nhân thông thường của liệt hai chân cũng có thể áp dụng cho liệt tứ chi trừ phi tổn thương ở đoạn cổ hơn là đoạn ngực và thất lồng của tủy sống. Khu trú tổn thương ở đoạn cổ dưới và tại cuối nửa trước của tủy sống, như trong tác động mạch lồng trước, sẽ gây liệt tay nhiều, mất phản xạ và liệt cung chân (bó chung lồng trước). Chỉ có một ít điểm khác giữa các hội chứng chung liệt hai chân và liệt tứ chi. Tai biến mạn não lặp đi lặp lại có thể dẫn đến liệt nửa người hai bên, thường kèm theo liệt già hành tuy.

**Liệt riêng biệt**: Liệt riêng biệt các nhóm cơ thường chỉ rõ một tổn thương ở một hoặc nhiều dây thần kinh ngoại biên. Chẩn đoán tổn thương ở một dây thần kinh ngoại biên riêng biệt dựa trên cơ yếu hoặc liệt cơ hoặc nhóm cơ, rối loạn hoặc mất cảm giác theo phản ứng của dây thần kinh có vấn đề (chương 355). Cắt đứt hoàn toàn hoặc tổn thương nặng một dây thần kinh ngoại biên thường kèm theo theo những cơ mà nó chi phối, và mất các phản xạ gần. Thay đổi định hướng ở da, móng, và mô dưới da có thể xảy ra. Điều quan trọng đáng kể là quyết định xem tổn thương chỉ nhất thời (phong bế dẫn truyền) hay là mất liên tục các sợi trực, cần phải tái sinh dây thần kinh thì mới hồi phục. Ở đây điện cơ đồ có giá trị.

#### SƠ ĐỒ KHÁM LIỆT VẬN ĐỘNG VÀ MẤT DÙNG ĐỘNG TÁC

Bước thứ nhất là nhìn chỉ bị liệt, ghi tư thế của chỉ, có teo cơ hay không, có phì đại và rung giật bó hay không. Teo nhẹ có thể do không sử dụng, bất cứ vì nguyên nhân gì, nghĩa là đau, cố định do kết quả của đánh, hoặc bất cứ loại liệt nào. Teo rõ rệt thường chỉ xảy ra do mất thần kinh sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Yêu cầu bệnh nhân vận động mỗi nhóm cơ, rồi xác định mức độ và ghi lại sức mạnh, sự để

dáng của vận động.

Sau đó quyết định quy mô của vận động thụ động bằng chuyển động mọi khớp. Việc này cung cấp thông tin liên quan đến thay đổi trương lực cơ, nghĩa là giảm trương lực hay cứng cơ. Dùng những thao tác này cũng có thể phát hiện trật khớp, khớp bị bệnh, hoặc cứng khớp. Khi đó, thử các phản xạ gần. Khám thường là cố gắng gọi ra xem có rung giật mạnh (tăng lên khi liệt già hành tuy) và các phản xạ chuyển ngửa, cơ nhị đầu, cơ tam đầu, cơ tứ đầu hay không, rồi thử phản xạ da ở bụng và gan bàn chân.

Nếu không có dấu hiệu bệnh của neuron vận động trên hoặc dưới, song một số động tác thực hiện không được hoàn hảo thì phải tìm rõ loạn cảm giác tư thế, mất phối hợp do não hoặc cứng cơ kèm thêm tư thế và vận động bất thường do bệnh của hạch dây. Khi không có các rối loạn này, có khả năng tìm một rối loạn mất dùng động tác bằng cách quan sát những vận động của bệnh nhân và những vận động theo mệnh lệnh đặc hiệu và cử chỉ.

**Liệt hysteria** có thể gây rắc rối. Thường thường dễ phân biệt với bệnh mạn tính của mề mề vận động dưới do vẫn còn phản xạ và không có teo cơ nặng. Khó khăn chẩn đoán chỉ xuất hiện trong một số trường hợp cấp tính bệnh của neuron vận động trên và không có mọi thay đổi thông thường về phản xạ và trương lực cơ. Trong liệt hysteria một bên tay hoặc một bên chân hoặc cả một nửa thân có thể bị ảnh hưởng. Dáng đi hysteria đôi khi là chấn đoán (chương 16). Thường thường mất mọi loại cảm giác (xúc giác, đau, ngủ và nghe) ở bên liệt, một nhóm thay đổi cảm giác không bao giờ thấy trong bệnh não hữu cơ. Yêu cầu bệnh nhân cử động các chi bị vận động chậm và giật mạnh, đôi khi co cứng đồng thời hoặc từng hồi cù các cơ chủ vận và cơ đối lập. Dấu hiệu Hoover và phản xạ Babinski kết hợp gấp chân có ích để phân biệt hysteria với liệt nửa người hữu cơ.

Dể làm rõ dấu hiệu Hoover, để bệnh nhân nằm ngửa và yêu cầu giơ một chân lên còn chân kia bị giữ lại; ở người bình thường, gót chân bên đối diện để mạnh xuống, và cũng thấy dừng như thế khi bệnh nhân liệt hữu cơ nửa người cố gắng giơ chân bị liệt lên. Ngoài hysteria cũng dễ chẩn đoán liệt mạnh hơn trong điều kiện đó so với khi yêu cầu trực tiếp làm như thế. Muốn thực hiện thử nghiệm Babinski kết hợp gấp chân, yêu cầu bệnh nhân bị liệt hữu cơ nửa người ngồi lên, không dùng tay nâng đỡ, khi

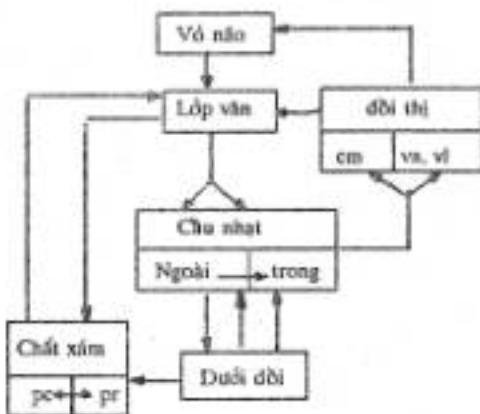
làm như thế chân liệt hoặc yếu gối ở hông và gót chân nâng lên khỏi giường, trong khi gót của chân lành để xuống giường. Không có dấu hiệu này ở liệt hysteria của người.

## HẠCH ĐÁY

Hạch dây phục vụ cho các chức năng khác với những chức năng của bộ tháp (vò - tủy sống). Thuật ngữ ngoại tháp nhấn mạnh sự phân biệt này và lưu ý đến một tập hợp những bệnh thần kinh gây nên do tổn thương ảnh hưởng đến hạch dây. Những ví dụ quen thuộc bao gồm bệnh Parkinson, bệnh Huntington và bệnh Wilson. Phần này xem xét lại hạch dây và mô tả các triệu chứng và dấu hiệu làm sáng xuất hiện khi rối loạn chức năng hạch dây.

**Hình 15-2. Sơ đồ giản lược những liên hệ thần kinh lớn giữa hạch dây, đồi thị và vỏ não. Phóng chiếu từ đoạn trong của cầu nhạt là đường dẫn truyền lý tâm chính đi từ hạch dây.**

Ví dụ: pc = phần đặc; pr = phần lưới, cm = gyrus trung tâm, vt = bụng trước; vb = bụng bên.



### LIÊN HỆ GIẢI PHẪU VÀ CÁC CHẤT DẪN TRUYỀN TỪ RON TRONG HẠCH ĐÁY

Hạch dây là những khối chất xám dưới vỏ, thành từng đồi, làm thành những nhóm nhân khác nhau về mặt giải phẫu học; Nhân lớn nhất là nhân dưới và nhân vỏ hển (putamen) (gọi chung là lớp vân), các đoạn trong và đoạn ngoài của cầu nhạt, nhân dưới đồi và chất đen (hình 15-2). Lớp vân nhận các đầu vào hợp lưu từ nhiều nguồn bao gồm vỏ não, nhân

đồi thị, nhân dae thâm não và chất đen. Các neuron vỏ não bống chiếu vào lớp vân giải phóng ra acid-amin glutamat kích thích. Những neuron phóng chiếu vào lớp vân từ nhân dae tổng hợp và giải phóng serotonin (5-HT). Neuron ở phần đặc của chất đen tổng hợp và giải phóng ra dopamin (DA), tác động như là chất dẫn truyền neuron ức chế các neuron vân. Chưa rõ các phóng chiếu vào đồi thị giải phóng ra chất dẫn truyền nào. Chất vân chứa hai lớp tế bào khác nhau: neuron mạch vòng tại chỗ, với những sợi trục không phóng chiếu quá giới hạn của nhân và những neuron khác với những neuron phóng chiếu lên cầu nhạt và chất đen. Các neuron mạch vòng tại chỗ tổng hợp và giải phóng Ach, GABA và các peptid thần kinh, kể cả somatostatin và polypeptid ruột tác động lên mạch máu. Các neuron vân ức chế phần lưới của chất đen giải phóng ra GABA, trong khi những neuron kích thích chất đen giải phóng ra chất P (hình 15-3). Các chất dẫn truyền giải phóng ra trong các phóng chiếu vân vào cầu nhạt bao gồm GABA, enkephalin, và chất P.

Các sợi trục xuất phát từ đoạn trong của cầu nhạt làm thành phóng chiếu chỉ luân chỉnh từ hạch dây. Có phóng chiếu ởẠt chung quanh và xuyên qua vỏ bọc trong (vòng móc và bố béo di qua vùng Forel) đến bụng trước và bụng bên đối cũng như đến nhân đồi bên trong lá, kế cả nhân giáp trung tâm. Các hóa chất dẫn truyền do đường này giải phóng ra chưa được biết. Những phóng chiếu chỉ luân khác di từ hạch dây bao gồm những liên hệ tiết dopamin từ chất đen tới các vùng vỏ não viền và trán. Phần lưới của chất đen cũng gửi những phóng chiếu tới nhân đồi thị và tủy colliculus trên.

Những nghiên cứu giải phẫu học mới đây đã làm sáng tỏ việc phân bố ở vỏ não các thô đồi thị di lên. Các neuron bụng đồi phóng chiếu lên các vỏ não vận động và trước vận động; các nhân đồi thị giáp phóng chiếu trước hết lên vỏ não trước trán. Vỏ não vận động phụ nhận đầu vào nổi bật từ hạch dây kể cả phóng chiếu tiết dopamin từ chất đen còn vỏ não vận động đầu tiên và trước vận động nhận đầu vào nhiều nhất từ tiểu não. Có một loạt những đường nhánh song song nối lại với nhau những cấu trúc hạch dây đặc hiệu và các vùng vỏ não. Tuy rằng những cơ chế chính xác mà những đầu vào khác nhau được diễn dịch thành những động tác tùy ý chưa biết chắc chắn, nhưng rõ ràng hầu hết những ảnh hưởng của hạch dây và não đến hệ vận

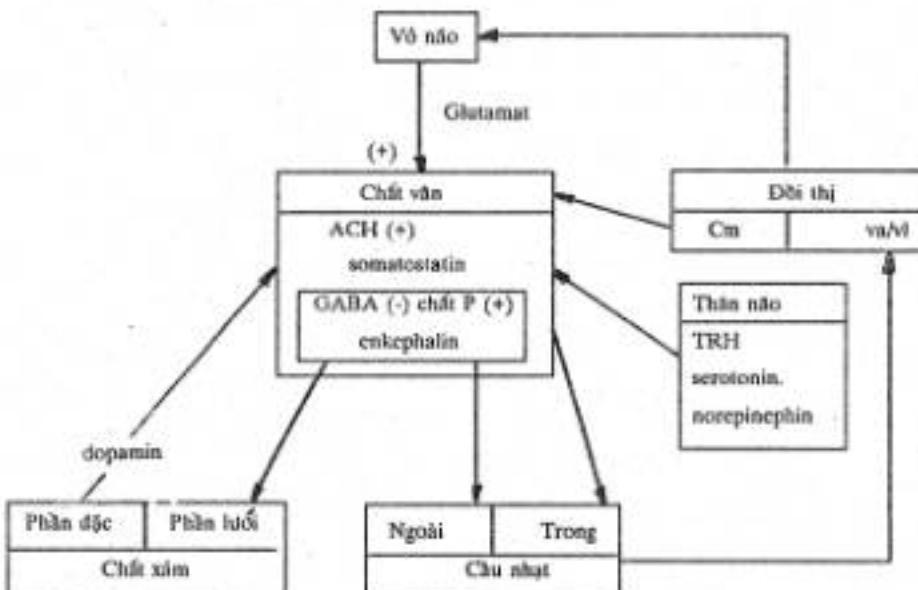
động được thu lại qua mặt bụng của nhân đồi thị. Đầu ra lớn từ não, xuất phát từ tiểu não, đi qua cuống não trên, tận cùng ở các thô đồi thị nhạt ở nhân bụng trước và bụng bên đồi thị. Vùng đồi thị này làm thành một khâu nối chủ yếu trong hệ các thô đi lên từ hai hạch dây và tiểu não tới vỏ não vận động. Mặc dù bùn chất có vẻ chủ chốt của các cầu tròn này, tổn thương ở bụng đồi thị có thể làm mất rung chủ yếu quen thuộc hoặc cũng và rung của bệnh Parkinson không làm suy giảm chức năng. Các thô đồi thị - vỏ đi lên qua vỏ học trong và chất não trắng, cho nên tổn thương ở các phần vỏ não này có thể ảnh hưởng đồng thời đến cả hệ vỏ - tuy sống và hệ ngoại tháp.

Các sợi trực của một số neuron vỏ não làm thành vỏ học trong (đường vỏ - hành tủy và vỏ - tuy sống); cái này và những cái khác đều phóng chiếu vào chất vân. Nó làm thành một vòng hoàn toàn - từ vỏ não đến chất vân, rồi cầu nhạt, đồi thị, rồi vỏ não. Những sợi trực xuất phát từ nhân giữa trung tâm của đồi thị phóng chiếu ngược tới chất vân, như vậy hoàn thành vòng luẩn vỏ từ chất vân tới cầu nhạt tới nhân giữa trung tâm tới chất vân. Có một vòng luẩn vỏ

khác giữa chất vân và chất đen. Các neuron tiết dopamine ở phần đặc của chất xám phóng chiếu tới chất vân và tách riêng các neuron vân giải phóng n GABA và chất P, gửi phóng chiếu tới phần luối của chất đen. Có liên hệ qua lại giữa phần luối và phần đặc của chất đen, phần luối gửi phóng chiếu tới bụng đồi thị, colliculus trên cũng như các cấu trúc tổ chức luối. Nhân dưới đồi nhận các thô từ vỏ não mỗi và từ đoạn ngoài của cầu nhạt; các neuron bên trong nhân dưới đồi tạo thành những liên hệ qua lại với đoạn ngoài của cầu nhạt và cũng gửi các sợi trực tới đoạn trong của cầu nhạt và phần luối của chất đen. Các hóa chất thần kinh liên qua đến các đường này chưa được biết, mặc dù bao hàm cả GABA.

#### SINH LÝ CỦA HẠCH DÂY

Ghi lại từ các neuron ở cầu nhạt và chất đen khi thúc, khẳng định chức năng vận động chính của hạch dây. Các tế bào ở những vùng này rõ ràng tham gia vào khởi đầu vận động bởi chúng làm tăng tốc độ khởi động trước khi nhận thấy vận động



Hình 15-3. Giải phẫu các tác dụng kích thích và ức chế của các chất điều tiết thần kinh do các neuron giải phóng ra ở các đường hạch dây. Vùng ở trong đường chiasm chia thành chất vân chỉ những neuron có hệ phóng chiếu lý tâm. Các chất dẫn truyền khác của chất vân có trong các neuron nội tại. Đầu (+) chỉ tác dụng kích thích sau synap. Việt tắt: cm: nhân giữa trung tâm, TRH: hormon giải phóng thyrotropin, va/vl: Bụng trước và bụng trên

trên làm sảng hoặc phát hiện bằng điện có đồ. Giảm tải ở hạch dây liên quan chủ yếu đến vận động của chi bên đối diện hơn là chi cùng bên. Nhiều neuron tăng tốc độ khởi động khi vận động chậm (lên dốc). Song một số nơron khác giảm tải trong những vận động nhanh hơn (dạn dạo). Có vùng định vị khu trú của chân, tay và mặt ở đoạn trong của cầu nhạt và phần cuối của chất xám. Nhận xét này giải thích khả năng sự xuất hiện rối loạn vận động hạn chế. Rối loạn trương lực tùng ổ và rối loạn vận động chậm miệng - lưỡi - hàm là kết quả của tổn thương sinh hóa khu trú ở cầu nhạt hoặc chất đen chỉ ảnh hưởng đến vùng đại diện cho tay hoặc mặt.

Tuy hạch dây là một nhánh vận động, nhưng không xác định được một loại vận động đặc hiệu của hạch dây. Những giả thuyết về chức năng của hạch dây ở người dẫn ra tư tưởng liên quan giữa các dấu hiệu lâm sàng và vị trí của các tổn thương bệnh lý ở những bệnh nhân có bệnh ngoại khớp. Hạch dây là một chùm nhánh tập trung xung quanh cầu nhạt, tuy qua đó các xung động được truyền đến đối thị và tử đốt, đến vỏ não (hình 15.2). Các nơron ở mỗi nhánh vệ sinh góp phần vào những xung động kích thích và ức chế, và tổng các ảnh hưởng này đối với đường dẫn truyền chính từ hạch dây tới đối thị và vỏ não, thay đổi di bởi tiểu não, quyết định chức năng vận động nhẹ nhàng khi biểu hiện thông qua các đường vỏ-tủy sống và vỏ-di-xuống khác.

Nếu một hoặc nhiều nhánh hỗ trợ bị tổn hại, tổng những xung động tới cầu nhạt thay đổi và có thể xuất hiện rối loạn vận động; trong đó vận động không tùy ý lộn xộn, mạnh bén của người là bị đánh nhau. Tổn hại nhánh dưới đối rõ ràng làm mất các ảnh hưởng ức chế tới chất đen và cầu nhạt. Kết quả là những vận động không tùy ý, mạnh, quay nhanh của tay bên kia và chân bên kia. Cũng tương tự như thế, tổn hại nhánh dưới thường đưa đến múa vờn, trong khi hiện tượng ngược lại bất động, diễn hình xảy ra khi các tế bào sản sinh dopamine ở chất xám bị thoái hóa, làm nhánh dưới nguyên vẹn được thoát ức chế. Tổn thương giới hạn ở cầu nhạt gây rối loạn trương lực gấp và rối loạn các phản xạ tự thể.

#### ĐƯỢC LÝ THẦN KINH CỦA NHÂN DÂY: NHỮNG NGUYÊN TẮC CHUNG

Việc truyền thông tin từ một tế bào sang tế bào khác ở hệ thần kinh của loài động vật có vú thường liên quan đến một hay nhiều hóa chất giải phóng

ra ở nơron thứ nhất đi tới một vị trí nhận cảm đặc hiệu ở nơron thứ hai, do đó làm thay đổi các thuộc tính lý hóa của nơron thứ hai. Các hóa chất có tên chung là chất điều tiết thần kinh. Có ba lớp chất điều tiết thần kinh khác nhau: dẫn truyền thần kinh, điều tiết thần kinh và hormone thần kinh. Dẫn truyền thần kinh như Catecholamin, GABA và Ach là những chất biết rõ nhất và là lớp các chất dẫn truyền thần kinh quan trọng nhất trên lâm sàng. Chúng gây ản ứng ngắn, tác dụng sau synap ngắn (nghe là khủ cực) gần điểm giải phóng ra. Các chất điều tiết thần kinh như endorphin, somastatin và chất P cũng tác dụng gần điểm giải phóng, song không gây khủ cực nơron. Các chất điều tiết thần kinh rõ ràng có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng của các chất dẫn truyền thần kinh kinh điển. Nhiều nơron chưa sử dụng các chất dẫn truyền thần kinh cũng chưa sử dụng các peptid điều tiết thần kinh. Chất P cũng tồn tại bên trong các nơron dan tổng hợp 5-HT; chẳng hạn, và polypeptid tác dụng lên mạch máu ruột cũng tồn tại với Ach ở nhiều nơron vỏ tiếp cholin. Các hormone thần kinh vasopressin, angiotensin II khác với chất điều hòa khác vì được giải phóng ra bên trong dòng máu và mang đến các nhận cảm ở xa. Tác dụng của chúng chậm nhưng kéo dài. Sự phân biệt giữa các lớp chất điều hòa thần kinh không tuyệt đối. Chẳng hạn DA tác dụng như một chất dẫn truyền thần kinh ở nhân dưới sống chắc chắn rằng cũng tác động như một hormone thần kinh ở đối thị.

Các chất của lớp dẫn truyền thần kinh được nghiên cứu kỹ hơn cả ở hạch dây, và là những chất bị hầu hết các thuốc tác dụng lên. Các chất dẫn truyền thần kinh được tổng hợp ở các đầu nút trước synap của nơron và vài chất như catecholamin và Ach được giữ trong các túi. Khi một xung động điện tới, các chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng từ các đầu nút trước synap vào khe synap, tỏa lan ra chỗ khuyết synap và kết hợp với những vị trí nhận cảm đặc hiệu ở tế bào sau synap. Điều này mở đầu hàng loạt những thay đổi lý-hóa, tổng những ảnh hưởng kích thích và ứng chế sau synap quyết định khả năng giảm tải của nơron. Các amin tạo sự sống DA, norepinephrin (NE) và 5-HT mất hoạt tính khi đi vào các đầu nút trước synap. Ach mất hoạt tính do thủy phân trong synap. Cũng có những vị trí nhận cảm ở đầu nút trước synap gọi là tự nhận cảm, và kích thích nó thường thường làm giảm tổng

hợp và giải phóng ra chất dẫn truyền. Ái lực của một sự nhận cảm đối với dẫn chất truyền thần kinh thường lớn hơn ái lực của nhận cảm sau synap. Các thuốc kích thích sự nhận cảm DA có thể có khả năng làm giảm dẫn truyền dopamin và có thể có ích để chữa rối loạn tăng vận động như bệnh Huntington, và rối loạn vận động chậm. Có thể chia nhỏ hơn nữa các nhận cảm dựa trên đáp ứng với thuốc. ít nhất có hai quần thể riêng biệt các nhận cảm DA: Kích thích các vị trí D-1 hoạt hóa adenylyl cyclase, trong khi kích thích nhận cảm D-2 thì không. Hoạt chất bromocriptin của hạt cua, dùng để chữa bệnh Parkinson, kích thích D-2 song lại phong bế các nhận cảm D-1; hầu hết các thuốc ức chế thần kinh phong bế các nhận cảm D-2.

#### BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA TỐN THƯƠNG HẠCH ĐÁY

**Mất vận động** Các bệnh ngoại tháp được phân tích theo những đường lối thần kinh kinh điển thành suy giảm chức năng nguyên phát (triệu chứng âm tính do mất liên lạc) và tác dụng giải phóng thứ phát (đầu hiệu dương tính do hoạt động quá mức); mất vận động là đầu hiệu âm tính hoặc suy giảm chính. Mất vận động là bệnh nhân mất khả năng thay đổi hoạt động và thực hiện những động tác tùy ý thông thường một cách nhanh chóng và dễ dàng. Thuật ngữ *vận động chậm chạp và vận động kén* dùng để mô tả những mức độ rối loạn ở hơn. Trái với liệt là triệu chứng âm tính của tổn thương đường vò - tủy sống, sức mạnh vẫn còn mặc dù chậm đạt được sức mạnh cao điểm. Mất vận động cũng khác với mất dung động sắc, trong đó mệnh lệnh phải làm một động tác đặc biệt không bao giờ đạt đến các trung tâm vận động điều khiển vận động mong muốn. Mất vận động là đặc điểm chủ yếu nhất gây bất lực trong bệnh Parkinson; Bệnh nhân mất vận động bị bất động nặng và ít hoạt động. Họ ngồi im lìm rái lâu không thay đổi tư thế, ăn uống, mặc quần áo, tắm mát hai lần số giờ hơn bình thường. Vận động nghèo nàn tự nó bộc lộ mất các vận động tự động kết hợp như nhảy múa, dung đưa tay tự do khi di lại. Mất vận động có lẽ giải thích những dấu hiệu thông thường của bệnh Parkinson như mặt đờ, nói nhỏ, viết chữ nhỏ, đang ngồi ghế đứng dậy di khó. Tuy các chi tiết sinh lý bệnh chưa biết chắc chắn, phân tích lâm sàng ứng hộ giả thuyết rằng hạch dây chịu trách nhiệm chính thực thi tự động các kế hoạch vận động đã học được. Đầu hiệu được

lý thần kinh gọi lên rằng bản thân mất vận động là kết quả của suy giảm DA.

**Cứng cơ** *Thương lực cơ* là mức chống lại khi một chi thư giãn chống lại vận động thụ động. Khi cứng cơ, các cơ co cứng liên tục và luôn luôn chống lại vận động thụ động. Cứng thử phát sau rối loạn ngoại tháp có thể hơi giống với co cứng do tổn thương đường vò - tủy sống, trong đó cũng làm tăng trương lực cơ. Một ít hướng dẫn lâm sàng giúp phân biệt hai bệnh này bên giường bệnh. Sự phân bố trương lực tăng trong cứng cơ và co cứng thường khác nhau. Mặc dù cứng cơ có cả ở 2 nhóm cơ gấp và cơ duỗi, nó có phần nổi bật hơn ở các cơ giữ tư thế. Để phát hiện cứng cơ ở các nhóm cơ lớn, song các cơ nhỏ ở mặt luô, hầu cũng thường bị. Trái với cứng cơ, co cứng thường làm tăng trương lực ở các cơ duỗi của chân và cơ gấp của tay. Tình trạng tăng trương lực cũng được dùng để phân biệt hai bệnh. Chống lại vận động thụ động là thường xuyên trong cứng cơ, giải thích các từ như chống lại của "ông chỉ", "đỗ uốn". Trong co cứng, có thể có lúc không việc gì, theo kinh điển thường tiếp theo bằng hiện tượng móc dao; cơ không co cho đến khi nào kéo một ít và về sau khi kéo tăng trương lực cơ giảm nhanh. Các phản xạ gần sâu bình thường trong cứng cơ song lại tăng lên trong các tình trạng co cứng. Co cứng là kết quả của hoạt động tăng của cung phản xạ kéo do những thay đổi ở trung ương, song không tăng nhạy cảm của thời cơ; co cứng có thể mất đi khi cắt rẽ lưng sau. Cứng cơ liên quan ít hơn với tăng hoạt động của cung phản xạ theo đoạn và phụ thuộc nhiều hơn vào giảm tải tăng lên của nơron vận động alpha. Một loại cứng cơ đặc biệt là hiện tượng bánh răng, đặc biệt thường thấy trong bệnh Parkinson. Khi theo thụ động cơ tăng trương lực, sự chống lại có thể giật thành nhịp điệu giống như sự chống lại của chi được kiểm soát bởi một bánh xe.

**Múa giật** xuất phát từ chữ hy lạp có nghĩa là múa, múa giật nói về những vận động rộng, không nhịp điệu, thuộc loại mạnh, nhanh, giật và không nghỉ. Động tác múa giật đáng chú ý ở chỗ không đều, thay đổi, thường thường liên tục, có thể đơn giản hoặc rất tinh xảo và ảnh hưởng đến bất cứ bộ phận nào của thân thể. Tình phức tạp có thể giống các vận động tùy ý, nhưng không bao giờ kết hợp thành một động tác phối hợp trừ bị bệnh nhân sát nhập nó vào một vận động có suy nghĩ để khó nhận thấy

hơn. Những vận động tùy ý bình thường có thể làm được, vì không có liệt song rất nhanh, khó kiểm lại và bị biến dạng vì các động tác múa giật. Múa giật có thể toàn thân hoặc giới hạn ở một bên thân mình. Múa giật toàn thân là vận động không tùy ý trong bệnh Huntington và múa giật Sydenham, thường thường lôi cuốn mặt, thân, các chi, thường thấy khi bị ngộ độc levodopa ở những bệnh nhân Parkinson. Một rối loạn khác dạng múa vòn, rối loạn vận động chậm, xảy ra kết hợp với uống thuốc ức chế thần kinh kéo dài. Động tác múa giật trong rối loạn này thường hạn chế ở cơ miệng, lưỡi, hàm, mặc dù thân và các chi có thể bị liên lụy trong những ca nặng. Thuốc an thần như phenobarbital hoặc benzodiazepin được dùng để chửa múa giật Sydenham; thuốc ức chế thần kinh thường dùng để loại bỏ múa giật trong bệnh Huntington. Thuốc làm tăng tiết cholamin dẫn truyền thần kinh như phosphatidylcholin và physostigmin đã được dùng để loại bỏ múa giật khoảng 30% bệnh nhân bị rối loạn vận động chậm.

Một loại múa giật kịch phát đặc biệt, đôi khi có những nét rối loạn trương lực hoặc múa giật thỉnh thoảng xảy ra như một rối loạn tự thân trội. Các rối loạn này thường xuất hiện ở tuổi thơ hoặc thiếu niên, và kéo dài suốt đời; bệnh nhân có những cơn kịch phát từ vài phút đến vài giờ. Ở một loại nhỏ đặc biệt múa giật có thể bắt đầu do một động tác tùy ý đột ngột. Rượu, tăng natri huyết và phenytoin có thể xúc tiến múa giật kịch phát, đặc biệt ở những bệnh nhân có múa giật Sydenham ở tuổi thơ. Một vài trường hợp thuốc chống co giật kể cả phenobarbital và clonazepam levodopa trong những trường hợp khác, có thể ngăn ngừa cơn.

**Múa vòn:** xuất phát từ chữ Hyllop nghĩa là "Không cố định" hoặc "để thay đổi", múa vòn có đặc điểm là không giữ vững được các cơ của ngón tay, ngón chân, lưỡi hoặc nhiều nhóm cơ khác theo một tư thế. Tư thế giữ bị gián đoạn bởi những động tác liên tục, chậm và vụn vặt. Thấy rõ nhất ở các ngón tay và bàn tay, dưới chuyền sấp, gấp và chuyền ngửa tay, xen kẽ gấp và dưới các ngón tay. Động tác múa vòn chậm hơn so với múa giật, song thường thấy những mức độ gọi là múa vòn - múa giật khi khó phân biệt giữa hai cái. Múa vòn toàn thân có thể thấy ở trẻ bị bệnh não tĩnh (bại não); cũng có thể xảy ra trong bệnh Wilson, rối loạn trương lực vận, và sau thiểu oxy não. Múa vòn sau liệt nửa người

ở một bên và đặc biệt xảy ra ở trẻ em bị đột quỵ. Những bệnh nhân mà múa vòn do bại não hoặc thiếu oxy não có thêm suy giảm vận động mức độ khác nhau do bệnh vô - túy sống kết hợp. Động tác tê nhị của lưỡi, môi, bàn tay thường không làm được, nếu cố gắng làm thì sẽ co cứng tất cả cơ ở một chi hoặc những phần khác nhau của thân mình. Cùng cơ mức độ khác nhau thường kết hợp với mọi dạng múa vòn và có thể giải thích vận động chậm hơn trong rối loạn này, trái với múa giật. Chứa múa vòn nói chung không thỏa mãn, mặc dù có một số bệnh nhân khá hơn với các thuốc dùng để loại bỏ múa giật và rối loạn trương lực.

**Rối loạn trương lực** Là tăng bất thường trương lực có gây ra những tư thế cố định. Một vài bệnh nhân rối loạn trương lực cũng có tư thế thay đổi do những động tác không đều, vận mạnh, ảnh hưởng đến thân và các chi gây ra những động tác và tư thế thô kệch của thân thể. Co rút di động trong rối loạn trương lực cũng giống như trong múa vòn, song thường chậm hơn, lôi cuốn các cơ trực (thân) hơn là các cơ phụ (các chi). Các vận động loạn trương tăng lên khi vận động tùy ý, stress cảm xúc và hối hoảng, giảm đi khi thư giãn và, cũng giống như trong hầu hết rối loạn vận động ngoại tháp, mất hoàn toàn khi ngủ. *Lộn trương lực vận nguyên phát* trước đây gọi là loạn trương lực biến dạng thường là di truyền tự thân lặn ở người Do Thái Ashkenazic và như là tự thân trội ở các gia đình không phải là Do Thái. Cũng thường gặp những ca tự phát. Biểu hiện của loạn trương lực thường bắt đầu ở hai mươi năm đầu cuộc đời. Song cũng có những ca ở người lớn. Co rút vận toàn thân cũng có thể xảy ra ở trẻ em có vàng da hạt nhân và sau khi thiếu oxy não.

"*Loạn trương lực*" cũng dùng theo một nghĩa khác. Để mô tả tư thế cố định, có thể là kết quả cuối cùng của bệnh hé vận động. Chẳng hạn, loạn trương lực phát của đột quỵ (tay gấp và chân duỗi), thường gọi là loạn trương lực nửa người, và kết hợp với bệnh Parkinson gọi là loạn trương gấp. Trái với các trạng thái loạn trương thường xuyên này, những thuốc ức chế thần kinh và levodopa ở những bệnh nhân Parkinson, có thể gây ra những tư thế loạn trương và co rút giảm đi một khi ngừng thuốc có hại.

*Loạn trương lực thứ phát hoặc thành ổ* hay gặp hơn loạn trương vận và bao gồm những rối loạn như vẹo cột, chuột rút nhà vận, đập mắt, loạn trương co

cùng và hội chứng Miege. Trong loạn trương thành ô là một nhóm các triệu chứng có chiều hướng khu trú cao độ, giữ ổn định, không lan ra các phần khác của thân thể. Loạn trương thành ô xảy ra nhiều hơn ở người lớn và thường là tự phát. Không có di truyền hoặc tiền sử bệnh vẹo cung cổ là loạn trương thành ô hay gấp nhất. Thường co rút từng đợt hoặc liên tục cơ ức - đòn - chùm, cơ thang và các cơ khác ở cổ, thường nổi bật ở một bên làm vẹo hoặc nghiêng đầu. Vẹo cung cổ không tùy ý và không thể úc chế, do đó khác với thói quen co rút hoặc mảy giật. Vẹo cung cổ nặng hơn khi bệnh nhân ngồi, đứng hoặc đi lại, dễ ngón tay lên cằm hoặc bén hòn nhiều khi giảm nhẹ mất cân bằng cơ. Phụ nữ bị nhiều hơn nam giới hai lần. Tuổi trung bình bắt đầu là 40.

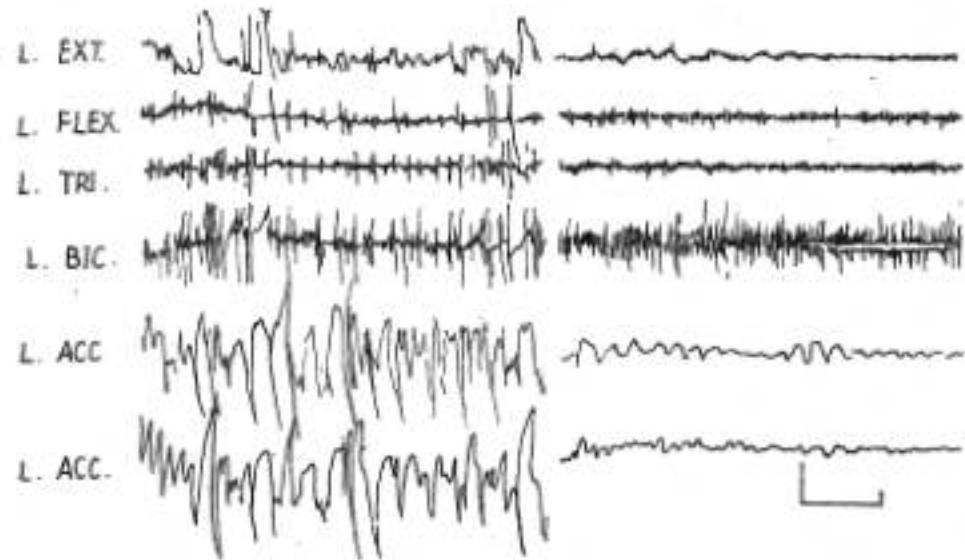
*Loạn trương lực vận* được phân loại là một bệnh ngoại thần kinh dù không nhận thấy tổn thương bệnh lý ở hạch dây hoặc ở một nơi nào khác trong não. Chưa có điều trị hợp lý vì không có thông tin về dia truyền thừa kinh bất thường. Điều trị hữu hiệu loạn trương thử phát cũng không thỏa mãn hơn điều trị loạn trương vận. Dối khi dấu hiệu giảm đi khi dùng thuốc an thần như benzodiazepin và thuốc kháng tiết cholin liều cao. Levodopa có ích trong một vài trường hợp. Liệu pháp phản hồi sinh học đối khi có lợi, song chưa tầm bệnh rõ ràng. Khi vẹo cung cổ nặng, cắt thần kinh của các cơ bị (C1 - C3 hai bên và C4 một bên) có kết quả thuận lợi ở hầu hết bệnh nhân. Chưa có dịp mắt có kết quả bằng tiêm một dung dịch độc tố botulinum vào các cơ quanh nhân cầu. Độc tố gây phong bế cơ thần kinh nhẹ; tác dụng chỉ thoáng qua và cứ 2 - 3 tháng lại phải tiêm lại.

**Giật cơ** Đây là một thuật ngữ mô tả những co cứng cơ không tùy ý, ngẫu nhiên giật cơ có thể xảy ra tự phát khi nghỉ, đáp ứng với một kích thích giác quan, hoặc các vận động không tùy ý. Giật cơ có thể lời cuộn một đơn vị vận động duy nhất và kích thích bộ nhánh, hoặc có thể đồng thời thu hút những nhóm cơ di chuyển chì hoặc làm méo mó những vận động tùy ý. Giật cơ là một triệu chứng xảy ra trong rất nhiều loại rối loạn chuyển hóa chung và rối loạn thần kinh gọi là giật cơ. Giật cơ chủ ý sau thiếu oxy là hội chứng giật cơ đặc biệt xảy ra như là di chứng của thiếu oxy não thoáng qua, chẳng hạn như khi tim phổi ngừng một thời gian ngắn.

Khả năng nhận thức thường thường vẫn giữ được, tuy vậy có những dấu hiệu tiêu nho và các vận động tùy ý bị hỉ hại do giật cơ lời cuốn các chi, cơ mặt và cả tiếng nói. Giật cơ làm méo mó mọi vận động và giới hạn nghiêm trọng khả năng ăn, nói, viết hoặc thậm chí di lại của bệnh nhân. Giật cơ cũng có thể là kết quả của bệnh ứ lipid, viêm não, bệnh Creutzfeldt - Jacob hoặc bệnh não do chuyển hóa vi suy hô hấp, suy thận mạn tính, suy gan hoặc mất cân bằng các chất điện phân. Giật cơ chủ ý sau thiếu oxy và giật cơ không rõ nguyên nhân có thể chữa bằng 5 - 11T tiêm thiam 5 hydroxy-tryptophan (hình 15.4); chữa lúm phiến bao gồm baclofen, clonazepam và acid valproic.

**Loạn giữ tư thế** Những vận động nhanh, không thành nhịp điệu do giãn đoạn ngắn trong cơ cơ trưởng lực cơ bản; theo ngắn dài, có thể coi loạn giữ tư thế như giật cơ âm tính; cơ thể thấy ở một cơ chủ ý khi co song thường chứng tỏ trên lâm sàng như tư thế sai ngắn, phục hồi nhanh khi dưới chỉ chủ ý cùng với gấp lên mặt lưng cổ tay hoặc cổ chân. Loạn giữ tư thế có đặc điểm là có những thời kỳ 50 - 2000 ms im lặng trên điện cơ đồ ở mọi nhóm cơ của một chi (hình 15.5). Kết quả là cổ tay hoặc cổ chân chuyển xuống dưới trước khi hoạt động cơ lặp lại và phục hồi tư thế gốc của chi. Loạn giữ tư thế thường thấy ở cả hai bên trong các bệnh não do chuyển hóa và trong suy gan, nó được mô tả là "gan phản phật". Loạn giữ tư thế có thể gây ra do thuốc bao gồm mọi thuốc chống co giật, và thuốc cản quang metrizamid. Loạn giữ tư thế một bên có thể xảy ra sau các tổn thương não theo phân bố các động mạch não trước hoặc sau. Tổn thương nhỏ nhất gây loạn giữ tư thế một bên bao gồm các cấu trúc bị phá hủy khi mổ dọc thị bụng bên.

**Giật rung nửa người** là rối loạn tăng vận động có đặc điểm là cử động vùng tay mạnh bên đối diện với tổn thương (thường là mạch máu) trong hoặc gần nhân dưới đồi. Các vận động vùng mạnh cũng kèm theo xoay vai hoặc háng; có thể dưới và gấp đồng thời tay và chân. Các cử động không tùy ý tồn tại suốt ngày, nhưng thường thường dịu đi lúc ngủ. Sức mạnh và trương lực cơ có thể giảm chút ít ở các chi bị, các động tác chính xác bị rối loạn, song bệnh nhân không liệt. Cả hai nhận xét thực nghiệm và lâm sàng đều chỉ rõ nhân dưới đồi có ảnh



Hình 15.4. Các đường ghi ở tay trái bệnh nhân bị giật cơ chủ ý (A), cùng với thiểu ảng trước và (B) trong khi chữa bằng 5-hydroxytryptophan; ở cả hai đường ghi tay bệnh nhân ngang với vai. Bốn đường trên là điện cơ đồ ở các cơ duỗi cổ tay, cơ gấp cổ tay, cơ tam đầu và cơ nhí đầu. Hai đường dưới là đường do súc đồ ở góc phải từ góc này sang góc kia. Cố ngang là 1 giây. A: vận động liên tục; giật mạnh khi vận động tay ý, sinh ra bằng nổ hoạt động điện cơ không thành nhịp đều, cùng với những thời kỳ im lặng nỉ rác trên điện cơ đồ. Các bất thường trước đường tĩnh và sau âm tĩnh xảy ra đồng thời ở các nhóm cơ đối lập. B: chỉ còn một ít run không đều, và điện cơ đồ liên tục hơn (trích theo JH Grawdon, Neurology 1976)

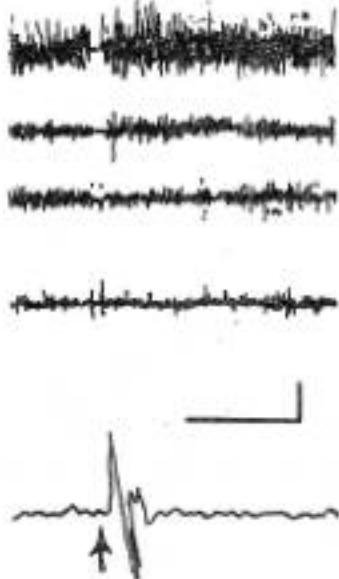
L. EXT: trái, cơ duỗi; L. FLEX: trái, cơ gấp; L. TRI: trái, cơ tam đầu; L. BIC: trái, cơ nhí đầu; ACC: máy ghi tốc.

hưởng kiểm soát chủ nhật. Tồn tại nhau duỗi đòn sê phá hoại ảnh hưởng cản trở và đưa đến rung giật nửa người. Hậu quả sinh hóa chính xác của các tổn thương này chưa biết rõ, song dấu hiệu giãn tiếp gợi lên rằng có tăng trưởng tiết dopamin ở các cầu trục hạch dây chèn lại. Chữa bằng các thuốc ức chế thần kinh để phong bế các nhận cảm DA thường có hiệu quả làm mất giật mạnh. Phẫu thuật dành cho những ca khó chữa. Một tổn thương ở cầu nhạt cũng bên, hó đòn hoặc bụng bên đòn cũng có thể làm mất rung giật nửa người và phục hồi chức năng bình thường. Tuy có thể khôi hoàn toàn, song nhiều bệnh nhân có mủa giật nửa người mức độ khác nhau bao gồm tay và chân.

**Run:** Dấu hiệu thường gặp là rung có nhịp điệu

một phần thân thể quanh một điểm cố định. Run thường xảy ra ở đầu xa của chi, đầu Juilli, quai hàm, ít khi ở thân. Có nhiều kiểu run khác nhau, mỗi kiểu có biểu hiện lâm sàng riêng, sinh lý bệnh và chẩn bệnh riêng. Thường nhiều kiểu run khác nhau cũng có ở 1 bệnh nhân và phải chẩn riêng. Ở bệnh viện da khoa, hầu hết bệnh nhân có run thực sự có asterixis như là biểu hiện của một bệnh não nào đó do chuyển hóa. Về lâm sàng, có thể chia nhỏ run tùy theo sự phân bố, biên độ và quan hệ với vận động tay ý.

**Run lắc nghi** là run thô với tỷ lệ trung bình 4 - 5 lần dập trong 1 giây; thường hay khu trú nhất ở hai tay và thỉnh thoảng ở hàm hoặc lưỡi. Là một đặc điểm của bệnh Parkinson; Thường xảy ra khi co tú thể (trưởng lực) của vòng đai cơ của trực và chi khí



**Hình 15.5.** Loại giật tự thắt ghi ở say trai kéo ra của 1 bệnh nhân bị bệnh náo loạn do metrazamid. Bốn đường điện cơ đều trên giống như ở hình 15.4. Đường ở dưới cùng là đường đo tốc độ ở mặt mu bàn say. Cố gắng 1 giây. Chú ý điện cơ đã này ý liên tục bị gián đoạn nơi mũi tiên do một thời kẽ im lặng được nối tiếp bằng tự thắt sai và hồi phục, ghi bằng mảng màu xanh.

chỉ đang ở tư thế nghỉ. Vận động tuy ý làm nó mất đi nhất thời (hình 15-6). Nếu các cơ ở gần hoàn toàn thư giãn thì run thường biến mất song bệnh nhân trung bình ít khi có được tình trạng này. Một vài trường hợp, run thường xuyên; trường hợp khác run thay đổi từng lúc và có thể lan từ nhóm cơ này sang nhóm cơ khác giống như bệnh tiến triển. Một vài bệnh nhân Parkinson không run; ở những bệnh nhân khác, run có chiều hướng nhẹ nhàng và ít nhiều giới hạn ở các cơ xa, trong khi một số ít bệnh nhân Parkinson và bệnh nhân Wilson (thoái hóa gan-nhân đậu), run rộng hơn và lôi cuốn cả các cơ gần. Nhiều trường hợp có cùng cơ mức độ khác nhau kiểu dễ uốn ở chân bị run hoặc ở nói khác. Tuy đó là nguồn gây bối rối lớn và đôi khi đường như chịu trách nhiệm về mọi khó khăn vận động của bệnh nhân song loại run này ngăn cản các vận động tuy ý hết sức it. Cũng thường thấy bệnh nhân rung mạnh khi nâng các nước đẩy đưa lên môi uống sạch không rời một giọt. Chữ viết của bệnh nhân

nhỏ và vắn vẹo (chữ viết nhỏ). Dáng đi có thể khó khăn. Đó là kết hợp run và nghỉ, vận động chậm, cứng cơ, tư thế gấp, không có liết thát sự, tư thế không ổn định, làm thành hội chứng Parkinson. Thường thường bệnh nhân Parkinson cũng bị run ở mức làm hoảng sợ (một trong những loại run sinh lý tăng lên - xem ở dưới) hoặc run không rõ nguyên nhân có tính gia đình. Cả hai loại đều có thể tăng lên khi mức catecholamin ở trong máu tăng và có thể mất đi do thuốc như propranolol phong bế các nhận cảm biến adrenalin - beta.

#### Bảng 15 - 2. Các bệnh làm tăng run sinh lý

##### Tình trạng tăng tiết adrenalin.

###### Lo lắng

Thuốc giãn phế quản và các cơ chủ vận khác

###### Kích thích

###### Hạ đường huyết

###### Tăng năng tuyến giáp

###### Pheochromocytom

Chất chuyển hóa ngoại biên của levodopa.

###### Tình trạng ghy-hoảng sợ

##### Các tình trạng tăng tiết adrenalin khác

###### Amphetamine

Thuốc chống trầm cảm

Thói rượu hoặc thuốc phiện

Xanthin trong trà hoặc cà phê

##### Các tình trạng không rõ nguyên nhân

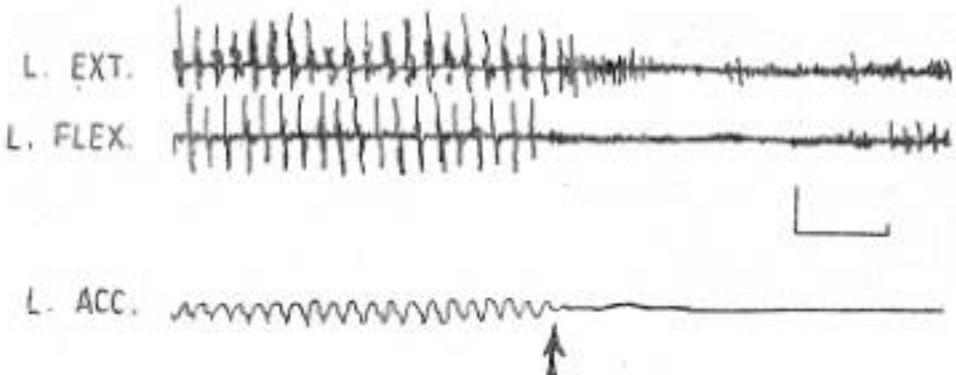
###### Liệu pháp corticoid

###### Luyện tập

###### Mệt

###### Liệu pháp liti

Giải phẫu bệnh chính xác của run lúc nghỉ chưa được biết. Trong bệnh Parkinson, các tổn thương trông thấy được nhiều nhất ở trong chất đen. Trong bệnh Wilson, trong đó run lắc lộn với thời điểm do tiêu não, tổn thương tỏa lan. Những người già có thể phát triển run lúc nghỉ, không cứng cơ, vận động chậm, tư thế gấp hoặc vẻ mặt như đeo mặt nạ. Khác



Hình 15-6. Rung lắc ngã ở bệnh nhân Parkinson. Hai đường trên là ghi điện cơ đồ trên một cát cơ duỗi và gấp của cổ tay trái. Đường dưới là huỷc máy ghi rõ vào bàn tay trái. Chia đoạn ngang 1". Chú ý run lắc ngã là kết quả của cơ cứng hoặc phẫn các cơ đối lập khoảng 5 Hz. Nói nôm na, yếu cầu bệnh nhân gấp cổ tay trái về phía trước, và run lắc ngã biến mất. L. EXT: trái - cơ duỗi; L. FLEX: trái - cơ gấp; L. ACC: trái: tăng tốc.



Hình 15-7. Rung lắc hoạt động ở bệnh nhân não không rõ nguyên nhân có tính gia đình. Đường ghi ở tay phải, khi bàn tay chủ động gấp về phía trước; nói cách khác, các đường ghi giống như ở hình 15-6; Độ chia ngang 500 ms; chú ý run lắc hoạt động, bùng nổ của hoạt động điện cơ đồ khoảng 8 Hz. Xảy ra đồng thời ở các cơ đối lập.

với bệnh nhân Parkinson, những người có hội chứng này không tiến dần tới bất lực vận động, run của họ không đáp ứng với thuốc chống Parkinson. Bất cứ trường hợp nào cũng không thể nói trước run có phải là dấu hiệu đầu tiên của bệnh Parkinson hay không. Những bệnh nhân có dáng đi lảo đảo và run khi nghỉ ở đầu gối (run từng đoạn) như một triệu chứng của rối loạn hoạt động hệ tiêu hóa cũng có thể phân biệt với bệnh nhân Parkinson vì có thất điệu và sai lầm.

*Rung lắc hoạt động* là run khi các chi đang hoạt động hoặc đang giữ ở một tư thế nào đó, cũng như khi

kéo ra hoặc đang vận động tùy ý. Biến độ run có thể tăng lên chút ít khi vận động của chi phải chính xác hơn, song không bao giờ đạt đến mức tăng như trong thất điệu mất tham. Rung lắc hoạt động để làm mất đi khí chi thư giãn. Một vài run khi hoạt động là quá mức của run sinh lý bình thường. Run sinh lý tăng lên như thế này gặp hết sức nhiều.

Thỉnh thoảng người bình thường cũng bị cẳng như bệnh nhân bị run không rõ nguyên nhân có tính gia đình, hoặc bệnh nhân Parkinson. Chẳng bao gồm bàn tay kéo ra cũng như đầu, môi và lưỡi. Nói chung là do tình trạng tăng tiết adrenalin và đôi khi là

bệnh sinh (hình 15 - 2) do thủy thuốc gây nên. Hoạt hóa các nhận cảm beta 2 ở cơ làm thay đổi các thuộc tính của cơ, gây ra runn khi hoạt động. Những thay đổi này được phản ánh ở giảm tải các thời cơ hợp lưu làm thay đổi lịch trình của hoạt động xung quanh cung phản xạ kéo và làm tăng biến độ của runn sinh lý có trước rồi. Chỉ những bệnh nhân không có cung phản xạ kéo mới được miễn dịch với các runn này. Các thuốc tác dụng ở ngoài biên làm phong bế các nhận cảm beta 2 - tiết adrenalin làm giảm runn sinh lý tăng lên. Loại runn này thấy trong nhiều bệnh nội thần kinh và các tim bệnh, cho nên khó giải thích hơn runn lúc nghỉ.

Có một loại runn lúc hoạt động khác, có phần nào chậm hơn, xảy ra như là bất thường thần kinh duy nhất, hoặc tần phát hoặc nhiều người mắc trong một gia đình, gọi là một runn không rõ nguyên nhân có tính gia đình (hình 15-7). Nó có thể bắt đầu từ tuổi thơ, song thường thường chậm hơn và tồn tại suốt đời. Nó trở thành một nguồn bối rối bởi gợi lên cho người nhìn ảo tượng rằng bệnh nhân nóng nảy. Một điều lạ lùng của runn này là uống rượu 1 - 2 lần có thể hết, song trở nên xấu hơn sau khi rượu hết tác dụng.

Runn không rõ nguyên nhân có tính gia đình mất đi khi dùng thuốc primidon hoặc thuốc phong bế tiết adrenalin beta hoạt hóa hệ TKTU như propanolol. Runn chú ý là một thuật ngữ còn mập mờ. Các động tác bất thường chắc chắn không phải là chú ý và cái bất thường được mô tả đúng nhất là thất điệu rung lan ra gần hơn là runn. Runn thật sự có chiều hướng ảnh hưởng đến các cơ ở xa và các cử động có nhịp điệu hơn và có chiều hướng ở trên một bình diện. Thất điệu do tiêu não trong đó hướng của một cử động bất thường thay đổi từng giây, đòi hỏi phải thể hiện đầy đủ thực hiện một động tác tùy ý, chính xác và cự thể. Thất điệu không có khi chỉ không hoạt động tiếp tục và cần phải chính xác cao (chẳng hạn khi đạt đến mục tiêu như mũi bệnh nhân hoặc ngón tay của người khám bệnh, thi xuất hiện giật mạnh và gián đoạn nhịp điệu pha nào việc tiến lên, thêm rung từ bên này sang bên kia. Nó còn tiếp trong một phần của giây hoặc sau khi động tác đã hoàn thành. Sự mất kiểm soát này cần trở nghiêm trọng bệnh nhân làm những động tác khéo léo. Dù khi cũng bị liên huy (lão đảo). Rồi loại vận động nhất thiết chỉ rõ bệnh của hệ tiêu não, kể cả các đường liên hệ của nó. Khi bệnh quá nặng, mọi vận động, kể cả giật chấn tay lên đưa đến rung tạm như bệnh nhân bất thăng bằng. Tình trạng này đôi khi thấy trong bệnh xơ cứng rì rắc, bệnh Wilson và những tổn thương mạch máu não giữ và dưới đồi, chứ không phải tiêu não.

### Tết eo quắp và máy giặt

Nhiều người có những thói quen vận động suốt đời không thay đổi. Những ví dụ thông thường là khụt khít, hắng giọng, vếu cầm, kéo cổ áo. Nhiều người này nhận thấy rằng những động tác này là tùy ý, song cảm thấy buộc phải làm để giảm bớt căng thẳng. Có thể ức chế các thói quen này trong một thời gian bằng cố gắng chú ý, song chúng lại trở lại khi không chú ý. Một vài trường hợp, chúng trở thành ăn sầu khiến người đó không biết và không kiểm soát được. Trẻ em giữa 5 và 10 tuổi thường hay cò tát co quắp.

Máy giặt có đặc điểm là những vận động rập khuôn không đều, không có mục đích. Hội chứng Gilles de la Tourette là hình thái thông thường và nặng nhất của rối loạn nhiều máy giặt. Hội chứng này là rối loạn tâm bệnh với những bất thường vận động và hành vi; nó thường bắt đầu ở hai chục tuổi đầu cuộc đời, ở cháu trai bốn lần nhiều hơn cháu gái. Các triệu chứng vận động bao gồm co rút cơ ngắn và nhiều lần gọi là máy ở mặt, cổ và vai. Các máy nói, bao gồm cầu nhau, sủa cũng thường gặp. Hành vi bất thường bao gồm nói tục (chửi thề và lắp lại những lời tục thỉ), nhại lời người khác. Nguyên nhân của hội chứng Tourette chưa rõ, sinh lý bệnh còn chưa rõ. Chưa bằng các thuốc ức chế thần kinh làm giảm mức độ nặng và tần số các máy giặt ở 75 - 90% bệnh nhân với bất kỳ mức độ nặng nào. Clonidin tiệt noradrenalin chà ván cũng đã được dùng để làm mệt các triệu chứng của hội chứng Tourette.

### KHÁM VÀ CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CÁC HỘI CHỨNG NGOẠI THẤP

Theo nghĩa rộng, mọi rối loạn ngoại thấp phải được xem xét theo sự giảm nguyên phát (điều kiện làm tính) và những hiện tượng mới xuất hiện (tư thế bất thường và vận động không tùy ý). Các triệu chứng dương tính là do thoát ức chế hoặc mất cân bằng của những phần của hệ thần kinh không bị tổn hại. Thủy thuốc phải nghiên cứu kỹ bằng cách quan sát chính xác và mô tả những vận động bất thường chủ động chỉ bằng lòng gọi tên bệnh hoặc ép vào một loại hồi hộp nào đó. Các hội chứng vận động ngoại thấp phát triển dày dặn có thể để nhận biết không khó khăn gì khi thủy thuốc quen với những bệnh cảnh điển hình. Một hình ảnh tam giác của bệnh Parkinson, với vận động chậm chạp, mặt ít diễn cảm, run khi nghỉ, cứng cơ, khắc sâu vào trí nhớ. Cũng tương tự như thế. Những mô hình của tư thế bất thường trong loạn ứng ứng, dù là ra các cơ của thân hay chỉ lôi cuốn các cơ ở cổ như trong còng vẹo cổ cũng dễ nhận biết. Mùa vòn với tư thế không ổn định, những vận động không ngừng của ngón tay

và bàn tay và eo quắp chủ ý; múa giật với những động tác nhanh và phức tạp, rung giật có với những vận động đổi chỗ khớp thân thể là những hội chứng chẩn đoán khác. Cả chiều hướng là một suy giảm nhẹ khi dùng chủ yếu các bộ phận bị trong mọi hội chứng ngoại thấp.

Các hình thái sớm hoặc nhẹ, cũng như mọi bệnh y học khác, chẩn đoán đặc biệt khó. Các ca bệnh Parkinson, khám trước khi xuất hiện run, thường bị bỏ qua. Cần bằng không chắc và dâng di ngắn (di buồm ngắn) ở người già thường bị quy không đúng là mất tin tưởng và sợ ngã. Bệnh nhân có thể than phiền nóng này, bầm chôn, mõi tâc cứng đờ và đau nhiều chỗ trên thân thể. Bởi không yếu có hoặc không thay đổi phản xạ, cho nên có thể coi rối loạn là thấp khớp hoặc thậm chí tâm thần. Bệnh Parkinson thường bắt đầu phản ứng bất ngờ của người, và vì lẽ đó, chẩn đoán nhầm bệnh là huyết khối não hoặc u. Mắt đờ, dâng di khớp khiêng, cứng cơ nhẹ, không vung tay được tự nhiên khi di lị, mất một số vận động phối hợp sẽ giúp chẩn đoán. Mọi ca có những triệu chứng ngoại thấp không diễn hành phải khám để tìm bệnh Wilson, để tránh bỏ qua một bệnh có thể chữa được. Múa giật nhẹ hoặc mới bị thường nhầm với nồng tính đơn thuần. Quan sát bệnh nhân lúc nghỉ cũng như khi hoạt động là cực điểm để chẩn đoán. Tuy vậy có những trường hợp khó phân biệt những bồn chồn thuần với múa giật sớm, nhất là ở trẻ em, và không có các xét nghiệm để giúp cho chẩn đoán. Những biểu hiện tư thế đầu tiên của loạn trương có thể gọi tên hysteria và chỉ sau này khi bắt thường tư thế đã có định rõ ràng thì mới chẩn đoán chính xác được.

Những rối loạn vận động ít khi xuất hiện dưới dạng thuần túy, và những hội chứng ngoại thấp thường cùng tồn tại với những rối loạn đường hô hấp - tuy sống hoặc hệ tiêu hóa. Chẳng hạn, những hội chứng như liệt trên nhau tuân tiến teo trán - cầu - tiêu não hoặc hội chứng Shy-Drager có nhiều yếu tố của bệnh Parkinson, song cũng có liệt các vận động tùy ý của mắt, thất điệu, mất dung động tác, hạ huyết áp tư thế hoặc co cứng với dấu hiệu Babinski ở hai bên. Bệnh Wilson thường có run khi nghỉ, cứng cơ, vận động chậm, loạn trương, gấp thân mình, song đặc biệt có múa vòn, loạn trương và run chủ ý. Bất thường về cảm xúc hoặc nhận thức cũng là những dấu hiệu của bệnh Wilson. Bệnh Hallervorden-Spatz cũng thể có động cung cơ toàn bộ và loạn thường gấp song đối khi nhận thấy múa dật - múa vòn. Trong một vài hình thái của bệnh Huntington, nhất là khi bắt đầu từ tuổi trẻ, cũng có thay thế cho múa giật - múa vòn. Các rối loạn ngoại thấp khác nhau và vô - tuy sống có thể kết hợp ở bệnh nhân có liệt hai bên do não; Một vài bệnh thoái hóa thần kinh

trong đó đường vô - tuy sống và tổn thương hạch dây gang tồn tại đã được mô tả ở chương 350.

Nghiên cứu giải phẫu học và bệnh lý thần kinh hạch dây gang với phân tích sinh hóa các chất dẫn truyền thần và hành vi đáp ứng với được lý thần kinh mang lại cơ sở để hiểu những rối loạn ảnh hưởng đến hạch dây và hướng dẫn cách chữa. Điều này thấy rõ nhất trong bệnh Parkinson và bệnh Huntington. Trong bệnh Parkinson hàm lượng DA ở chất vân bị kiệt do mất các nơron ở chất đen và thoái hóa các phong chia sẻ trực của chúng vào chất vân. Do kết quả giảm giải phóng ra DA, các nơron ở trong chất vân tổng hợp Ach được thoát ức chế. Kết quả là truyền tiết cholin trội tương đối so với truyền tiết dopamin. Như levodopa hoặc bromocriptin, có hy vọng hiệu chỉnh sự mất cân bằng giữa trương lực tiết cho lin và tiết dopamin. Những thuốc này thường chỉ định dùng kết hợp với thuốc chống tiết cholin hiện nay là trị liệu chuẩn trong bệnh Parkinson. Dùng levodopa hoặc bromocriptin quá mức cho bệnh nhân Parkinson có thể gây ra nhiều loại vận động bất thường do kích thích quá mức các nhận cảm DA ở chất vân. Múa giật - múa vòn ở sọ - mặt hay gấp nhất, song múa giật - múa vòn lan rộng hơn, co rút mặt và cổ, tư thế loạn trương, rung giật có cùng có thể xảy ra. Mặt khác, dùng các thuốc phong bế các nhận cảm DA (như reserpine hoặc tetrahexazin) có thể sinh ra hội chứng Parkinson ở một người bình thường. Về nhiều mặt bệnh Huntington là đối lập làm sáng và được lý của bệnh Parkinson. Trong bệnh Huntington có đặc điểm là thay đổi nhau cách và sa sút trí tuệ, dâng di bất thường, múa giật, mất các nơron bên trong nhau dưới và nhau vô hố, kết quả là kiệt GABA và Ach, song vẫn còn DA. Người ta tin rằng các triệu chứng múa giật là kết quả của DA quá mức tương đối so với các chất dẫn truyền khác ở trong chất vân; các thuốc phong bế nhận cảm DA, như thuốc ức chế thần kinh thường làm mất múa giật, trong khi levodopa lại làm tăng. Cũng tương tự như thế physostigmine làm tăng dẫn truyền thần kinh, có thể làm mất múa giật, trong khi các thuốc chống tiết cholin lại làm tăng.

Những ví dụ này về được lý làm sáng tiếp tục khẳng định có cần bằng tế nhị giữa các xung động hưng phấn và ức chế ở hạch dây. Ở bất cứ bệnh nhân nào, những biểu hiện làm sáng khác nhau nhận thấy khi điều trị đều do thay đổi trong môi trường hóa - thần kinh; tổn thương giải phẫu học không thay đổi. Những ví dụ này minh họa cho sức mạnh của trị liệu được lý thần kinh ở bệnh hạch dây và cung cấp cơ sở để lục quan vào khả năng tương lai của thuốc có lợi cho bệnh nhân bị các rối loạn vận động ngoại thấp.

## 16. THẤT ĐIỀU VÀ CÁC RỐI LOAN CÂN BẰNG DÁNG ĐI

Khi đánh giá bệnh nhân có rối loạn thần kinh, điều quan trọng là phải hỏi lịch sử của tư thế và dáng đi và khám thường lệ các chức năng này như một phần của khám thần kinh. Tư thế và dáng đi bất thường có thể là kết quả của rối loạn ở nhiều mức của hệ thần kinh và loại bất thường nhận thấy trên lâm sàng thường chỉ rõ vị trí bị tổn thương.

### CÁC CẤU TRÚC THẦN KINH CẦN ĐỂ ĐÚNG VÀ ĐI LẠI

Các cấu trúc ở hệ TKTU kiểm soát đứng và đi là hạch dây, một "vùng vận động" ở não giữa, tiểu não, và tủy sống. Võ não chắc chắn là quan trọng nhiều mặt của đứng và đi, nhưng trên động vật thí nghiệm, cắt bỏ hoàn toàn vỏ não ở thời kỳ sơ sinh, để lại hạch dây, đôi thị và các cấu trúc ở thấp, thì đứng và vận động chủ yếu vẫn bình thường. Nếu vỏ não, hạch dây, đôi thị bị cắt bỏ, để nguyên não giữa và thân não dưới, thì vẫn còn đứng và đi lại được. Kích thích điện "vùng vận động" ở não giữa gây ra các vận động đi, tốc độ và hình thức vận động có thể thay đổi từ di chậm sang nhanh hoặc phi nước đại khi thay đổi lực kích thích. Vùng này nhận những phóng chiếu từ hạch dây, kể cả các nhân dưới đôi bên trong cuống não, và chồi xám.

Tủy sống chứa đường vòng nơ ron phối hợp các cơ để vận động. Sau khi thực nghiệm cắt tủy sống ở vùng giữa ngực, các chân sau giữ khả năng hoàn thành các vận động di phối hợp khi đặt vào một cối xay đang quay. Khi tốc độ của cối xay tăng lên, vận động đi có thể làm cho các vận động đứng thôi ở hai chân sau quay nhanh như khi phi nước đại. Sau khi cắt tủy sống ở cao, cả hai chân trước và hai chân sau có thể sinh ra những vận động luân phiên và các bộ chấn vẫn phối hợp. Như vậy vòng nơ ron ở tủy sống có thể phối hợp các vận động cả bốn chân. Tiểu não kiểm soát nhiều vận động cần thận để đi lại. Cắt bỏ tiểu não sẽ đưa đến những rối loạn nặng đứng và đi.

Tóm lại, đứng là kết quả hoạt động thống hợp của hạch dây, não giữa, tiểu não và tủy sống. Các đầu và cảm giác từ những vận động của khớp và cơ hợp lưu đem lại những thành tố quan trọng để kiểm soát

đi. Không có thông tin cảm giác phản hồi thích hợp mấu hình di sẽ bị đập vỡ nghiêm trọng.

**Tiểu não** Tiểu não không khởi động các vận động song nó làm việc chặt chẽ với vỏ não, hạch dây và nhiều cấu trúc thân não khi thực thi nhiều loại vận động. Tiểu não cần để giữ tư thế thích hợp và cân bằng để di và chạy, làm những động tác sẽ nhì tùy ý như viết, mặc quần áo, ăn, và làm những động tác nhanh luân phiên và lẩn đi lẩn lại như chơi nhạc cụ hoặc làm việc với máy tính, và để phối hợp những vận động nhẹ nhàng của mắt. Tiểu não có khả năng kiểm soát một số thuộc tính của vận động bao gồm quỹ đạo, tốc độ và gia tốc. Các vận động tùy ý có thể thực hiện khi không có chức năng của tiểu não, song vận động vụng về và lộn xộn... Rối loạn vận động do rối loạn tiểu não gọi là *rối loạn hợp đồng* (cũng gọi là *mất hợp đồng* hoặc *không điều*). Tiểu não gồm vùng hình giun ở giữa và hai bên cấu gắn với tủy, cầu não và não giữa bằng 3 cuống ở mỗi bên. Một lớp chất chám, vỏ tiểu não, phủ lên mặt tiểu não và bao lấp lõi trong của chất trắng. Ba đôi nhân tiểu não sâu được vùi trong tiểu não. Từ giữa tới cạnh bên, các nhân này là nhân chóp, nhân xen vào giữa (hình cầu và hình tắc mạch), và nhân cờ rải.

Tiểu não có 3 thùy: thùy nhung - hòn là phần xưa nhất về mặt chủng loại phát triển của tiểu não (cố tiểu não) gồm các nhung và hòn thành từng đồi. Nó nhận đau vào chủ yếu từ nhân tiền đình. Thùy trước, phần xưa thứ hai (tiểu não cũ - paleocerebellum) có các cấu trúc hình giun và cạnh giun ở phần trên-trước của tiểu não. Nó nhận đau vào chủ yếu từ tủy sống. Thùy sau lớn nhất và mới nhất về mặt chủng loại phát triển của tiểu não (tân tiểu não) nằm ở giữa hai thùy kia. Thùy sau nhận các phóng chiếu từ các bán cầu não qua nhân cầu.

Vỏ tiểu não có ba lớp: lớp ngoài cùng là lớp phân tử; lớp giữa là lớp tế bào Purkinje, và lớp trong cùng là lớp hạt. Các thô hợp lưu di dồn vỏ tiểu não gửi các phóng chiếu bằng hẽ tới các nhân tiểu não sâu và tận cùng hoặc ở lớp tế bào hạt thành những thô rêu hoặc ở các dưới gai của tế bào Purkinje thành những thô leo. Các thô rêu hợp lưu dẫn xuất từ tủy sống, nhân cầu, các nhện cảm và nhân tiền đình. Thô leo hợp lưu dẫn xuất đặc biệt từ trán dưới. Cả hai đều vào thô rêu và thô leo đều kích thích các nhân tiểu não sâu và vỏ não. Tế bào Purkinje cung cấp con đường duy nhất cho mọi thông tin di

ra từ vỏ tiểu não và ức chế các nhân tiêu nhu sau và nhân tiền đình.

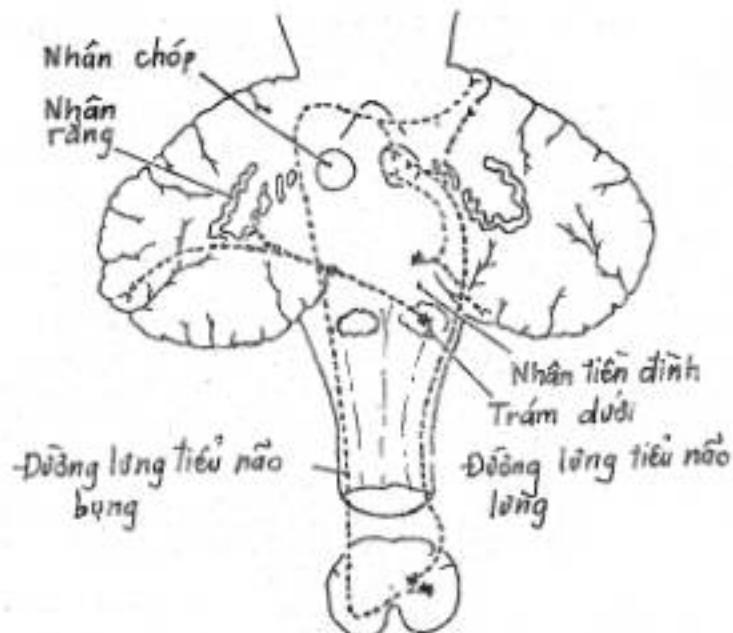
Các phóng chiếu tới tiểu não cũng xuất phát từ nhân lục và nhân dae của thân não, các thô hợp lưu tới tiểu não từ nhân lục tiết ra noradrenalin coitho từ nhân dae tiết ra serotonin; cả hai bộ hợp lưu đều ức chế. Để xác định nhiều acid amin già định là dẫn truyền thần kinh ở tiểu não: glutamat, do các tế bào hạt sử dụng, aspartat do các thô leo sử dụng và acid  $\gamma$ -aminobutyric do tế bào Purkinje, tế bào Golgi và tế bào rõ sử dụng.

*Cuống tiểu não dưới (thể giáp chống đỡ)* chủ yếu gồm các thô hợp lưu. Cuống có một đường chi lưu duy nhất. Đường chép-hành tuy, phóng chiếu vào nhân tiền đình và bổ sung vùng tiền đình thông qua tiểu não. Các thô hợp lưu đi vào cuống tiểu não dưới chỉ ít từ sáu nguồn (hình 16-1): 1- sợi từ dây và nhân tiền đình; 2- sợi trám - tiểu não từ nhân trám dưới; 3- đường lưng - tiểu não ở lưng; 4- một số sợi từ đường lưng - tiểu não ở lưng; 5- đường góc tiểu não từ nhân góc phụ ở tuy và; 6 - sợi luôi - tiểu não. *Cuống tiểu não giữa (brachium pontis)* chủ yếu gồm các sợi hợp lưu tái chéo từ nhân chủ

ở chất xám của phần dây cầu (sợi cầu tiểu não hoặc cầu ngang) (hình 16-2). Các phóng chiếu lên vào nhân cầu bắt nguồn bên trong vỏ não. *Cuống tiểu não trên (brachium conjunctivum)* chủ yếu gồm các phóng chiếu chi lưu từ tiểu não. Các phóng chiếu đoạn, đối và luôi xuất phát từ các nhân răng và nhân xen vào giữa. Một số sợi của đường chép - hành tuy cũng di cùng với cuống não trên một đoạn ngắn trước khi di vào cuống tiểu não dưới. Cuống tiểu não trên chứa các phóng chiếu hợp lưu từ đường lưng - tiểu não bụng, một phần của đường lưng tiểu não mở.

Ngoài các phóng chiếu trực tiếp của tế bào Purkinje lên phần tiền đình, các đường dẫn truyền chi lưu của tiểu não bắt đầu ở các nhân sáu. Nhân chép giữ các sợi tới nhân luôi và tiền đình của thân não. Các nhân này phóng chiếu vào tuy sống và liên quan với tư thế và cân bằng. Nhân xen vào giữa của mỗi bên tiểu não phóng chiếu các sợi thông qua cuống tiểu não trên tới nhân đố của phía bên kia. Nhân đố phóng chiếu vào tuy sống qua đường đoạn lưng (hình 16-2).

Đường này bắt chéo ở đường giữa và đi xuống dưới

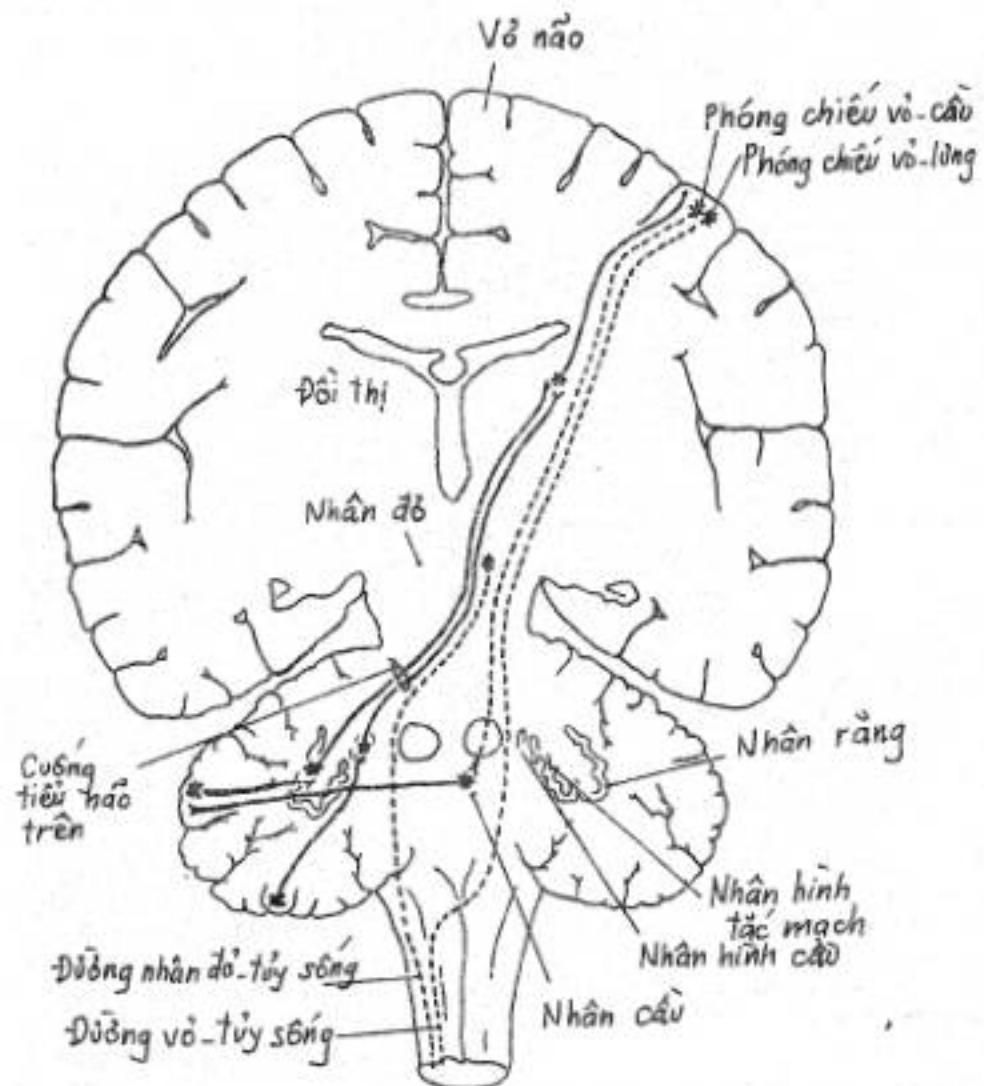


Hình 16-1. Các liên hệ thần kinh trong ương của đường heng - tiểu não - bụng, nhân chóp và nhân tiền đình.

vào tủy sống. Nguồn gốc của đường dẫn truyền này trong nhân xen vào giữa và phần cuối vào tủy sống ở cùng một bên thân thể. Cả nhân răng và nhân xen vào giữa gili các sợi thông qua cuống tiểu não trên tối nhân bụng bên phía đối diện của đồi thị. Nhân bụng bên tiếp các sợi tới các vùng vận động của thùy trán cùng bên. Các tần cung đồi thị trong vỏ não liên hệ với các nơ ron mà những sợi chỉ lưu di qua đường thấp và bắt chéo với phía bên kia của tủy sống. Cho nên nguồn gốc của đường dẫn truyền

tiểu não - đồi - vỏ não trong các nhân răng và nhân xen vào giữa và tận cùng của nó trong cột lưng, ở cùng bên của thân thể (hình 16.2).

Với mục đích làm sáng, một phương pháp làm sáng có ích mô tả tiểu não dựa trên có các vùng dũng dọc. Mỗi nửa tiểu não chia nhỏ thành ba cột dọc xếp từ giữa ra bên, bao gồm vỏ tiểu não, chất trắng nằm bên dưới và nhân tiểu não như: 1 - một vùng ở đường giữa gồm vùng giun với nhân chóp, 2-một vùng trung gian, vùng cạnh giun với nhân xen vào



Hình 16.2: Liên hệ thần kinh trung ương của nhân răng và nhân xen vào giữa (hình tắc mạch và hình cắt).

giữa, và 3 -một vùng bên hông cầu tiêu não với nhau rằng. Tổn thương ở vùng giữa gây rối loạn đứng và dáng đi, thất điệu thân mình và lão đảo, tư thế xoay hoặc lão đảo đều. Tổn thương vùng bên dẫn tới rối loạn vận động chi phối hợp (thất điệu); nói khó, giảm trương lực, rung giật nhau chia, và cử động run. Tổn thương vùng trung gian gây ra các triệu chứng đặc biệt liên quan đến cả vùng giữa và vùng bên.

*Thất điệu* là kết quả của mất tham và phản ứng vận động. *Mất tham* là rối loạn hướng di hoặc đặt một chi khi vận động chủ động, trong đó chi không đạt mục tiêu (*dưới lâm*) hoặc di quá mục tiêu (*quá lâm*).

*Phản ứng vận động* là những sai sót trong chuyển động vì tốc độ của các phần cấu thành một vận động. Kết quả là mất tốc độ và khéo léo trong các động tác cần hoạt động phối hợp nhẹ nhàng nhiều cơ bắp. Các vận động trước đó nhẹ nhàng và chính xác giờ đây trở nên ngập ngừng và không chính xác.

*Thất điệu* trên lâm sàng là một rối loạn tỷ lệ và biến đổi của một vận động và thường xảy ra do những tổn thương tiêu não hoặc hệ thống cảm giác. *Thất điệu* dáng đi là không đều trong tỷ lệ, độ dài và mật độ của động tác di, kèm theo quay sang một bên.

#### NHỮNG ĐÁP ỨNG QUAN TRỌNG KHI ĐÜRNG VÀ ĐI.

Giữ tư thế thẳng đứng là kết quả của những động tác của một số đáp ứng phản xạ tư thế: 1 - phản ứng tĩnh tại chỗ của các chi; 2- Phản ứng tĩnh từng đoạn nối hai chi lại với nhau và 3 - phản ứng tĩnh toàn thân, kết quả của tư thế của đầu trong không gian. *Phản ứng tĩnh tại chỗ* bao gồm phản xạ kéo và phản ứng nâng đỡ tích cực. *Phản xạ kéo đơn giản nhất* được minh họa bằng đáp ứng kéo cổ (phản xạ gân sâu), một vận co ngắn gọi lên do kéo nhanh gân của cổ. Giữ cho cổ duỗi đưa đến kết quả co kéo dài cổ đỡ thông qua phản xạ kéo. *Phản ứng nâng đỡ tích cực*, như được thấy rõ khi nghiên cứu trên động vật, là kết quả của tiếp xúc nhẹ của da chân và cũng do kích thích bản thể bằng kéo các cơ liên xương. Kết quả của các kích thích này là một duỗi đập mạnh chi.

*Phản ứng tĩnh nâng đoạn* bao gồm phản xạ duỗi chéo và phối hợp liên chi. Trong phản xạ duỗi chéo, dùng kích thích đặc vào một chi sẽ làm gấp chi đó

và duỗi đồng thời chi bên kia. Kích thích mạnh hơn, phản xạ duỗi bắt chéo gây ra ở chân sau có thể gấp ở chân trước bên kia và duỗi chân trước cùng bên. Như thế, toàn thân vận động theo một đường chéo góc qua chân sau bên kia duỗi và duỗi chân trước cùng bên do đó chân bị kích thích được lấy khỏi nguồn kích thích đặc. Mẫu chéo phối hợp liên chi cũng điều chỉnh tư thế trong những tình huống khác nhau.

*Phản ứng tĩnh toàn thân* có hai loại chung.

Loại thứ nhất, *trưởng lực cổ* và *phản xạ mè đạo* cùng hoạt động để điều chỉnh cho đúng của thân thể, khi đầu vận động liên quan đến thân trong không gian.

Loại thứ hai, *phản xạ chỉnh đốn* do mè đạo cổ, và kích thích thị giác gây ra và giúp cho con vật để lấy lại tư thế sau khi ngủ. *Phản xạ nắm lấy* là một phần của phản xạ chỉnh đốn. Những dạng khác của phản ứng tĩnh toàn thân bao gồm phản ứng đặt và nhảy lò cò cũng như điều chỉnh cho đúng các tư thế của thân thể trong khi vận động các chi.

#### CÁCH TIẾP CẬN LÂM SÀNG CÁC RỐI LOẠN CÂN BẰNG VÀ DÁNG ĐI.

Khi đánh giá một rối loạn dáng đi, thầy thuốc phải hỏi rối loạn diễn ra ở chỗ tối hay ở chỗ sáng, có kèm theo chóng mặt, lão đảo, hay đau ốm quay cuồng hay không, có đau, cứng, ù tai hoặc một loại tê nhẹ ở các chi hay không. Hỏi để tìm có yếu cơ, rối loạn ruột và hàng quang, chi cứng, hoặc cứng cơ. Thầy thuốc hỏi xem khi bắt đầu di và thời di có khó khăn gì không.

Khám tư thế đứng và dáng đi tốt nhất là trong một hoàn cảnh mà thầy thuốc có thể quan sát bệnh nhân di phía trước, sau và hai bên. Bệnh nhân đứng lên nhanh khỏi ghế ngồi, di bình thường, bước chậm, rồi bước nhanh hơn, rồi quay lại. Khám di trên gót chân, ngón chân và di để gót một chân ngang trước ngón chân của bàn chân bên kia, cổ gắng di thành một đường thẳng. Bệnh nhân cố gắng đứng thẳng, chân chụm vào nhau, đầu thẳng, môi đầu mồ hôi, rồi nhắm mắt xem có giữ được thẳng bằng hay không (dấu hiệu Romberg). Thường thường có ý quan sát dáng đi ban đầu khi bệnh nhân di vào phòng khám, khi đó bệnh nhân không biết là dáng đi và đứng bị khám.

Khi di bình thường, thân thể giữ thẳng đứng đầu

thẳng và hai tay thoải mái ở hai bên, mỗi tay cử động theo nhịp của chân bên kia. Vai và háng ngang bằng, hai tay vung đều. Bước đi thẳng và dài bằng nhau. Đầu không đảo, không uốn và cũng không vẹo người. Mỗi bước đi, háng và đầu gối gấp nhẹ nhàng, mắt cá chân gấp về phía mu bàn chân, và chân nén xuống đất để dằng. Gót chân nén xuống đất trước hết và sức nặng của thân thể dần dần chuyển xuống bàn chân, rồi xuống các ngón chân. Đầu và thân thể xoay nhẹ khi bước mỗi bước, không có động tác chòng chành hoặc ngã xoay. Mỗi người đi theo một cách riêng và nhiều khi có tính chất gia đình. Một số người đi với các ngón chân hướng vào trong, người khác thì các ngón chân lại xoay ra ngoài. Một số người bước dài, một số người khác kéo lê chân, bước ngắn. Thường thường dằng đi của một người phản ánh những điểm nhân cách và có thể phản ánh sự rụt rè, ngượng nghịu, hoặc hung tinh và tự tin.

**Liệt nhẹ nửa người** Bệnh nhân yếu các chi ở một bên người do tổn thương đường vỏ - lồng thường có rối loạn dáng đi đặc biệt. Mức độ nặng của rối loạn tùy theo mức độ yếu và cứng của các chi bị. Người bị liệt nhẹ nửa người đứng và đi với tay bị khép vào vai và gấp vào khuỷu, cổ tay và các ngón tay và chân bị duỗi cứng ở háng, đầu gối, và mắt cá chân gấp về phía mu bàn chân. Như vậy chân bị liệt nhẹ vung ra ngoài ở chỗ háng, cho nên chân không nén xuống đất. Chân giữ cứng đỡ và xoay nửa vòng, mỗi đầu za sau đó quay về thân theo một động tác xoay trong. Thường thường nửa người trên đảo nhẹ sang phía đối diện khi cử động chân.

Tay bên phải liệt nhẹ nửa người thường vung ít khi di lại. Tay không vung có thể là một dấu hiệu sớm của liệt nhẹ nửa người tiến dần. Một người liệt nhẹ nửa người có thể có dáng đi giống như người liệt nhẹ nửa người nặng, song mức độ bất thường ít hơn. Trường hợp này, tay vung ít hơn có thể kết hợp với xoay tròn chân tê nhí, không co cứng hoặc yếu có rõ ràng ở các chi bị.

**Liệt nhẹ hai chân** Các bệnh của tuy sống ảnh hưởng đến hoạt động của chân, gây ra một dáng đi đặc biệt, do kết hợp co quắp và yếu hai chi dưới. Di dời bởi cố gắng đáng kể và là những vận động chậm, dứt khoát của háng và đầu gối. Chân thường duỗi hoặc hơi gấp ở háng và đầu gối và khép vào háng. Một vài người bị liệt nhẹ hai chân có thể bắt chéo khi bước mỗi bước, làm thành một cử động

cắt kéo bước đi thường đều và ngắn, thân mình có thể ngã từ bên này sang bên kia, cố gắng bù trừ các vận động cứng của hai chân. Chân xoay tròn ở háng và bàn chân nén lê xuống đất khiến để giấy mòn nổi các ngón chân.

**Hội chứng Parkinson** Bệnh nhân Parkinson có tư thế và dáng đi đặc biệt. Người bị bệnh nặng đứng ở tư thế gấp, ngực sắn, đầu cúi xuống, hai tay hơi gấp nối khuỷu và hai chân hơi gấp nối háng và đầu gối. Bệnh nhân ngồi và đứng bất động một cách lúng, mặt đờ, thỉnh thoảng nháy mắt hoặc làm một vài động tác tự động của các chi. Bệnh nhân ít khi bắt chéo chân hoặc sula lại tư thế thân thể cho đúng khi ngồi ở ghế. Mặc dù tay bất động, đôi khi run các ngón tay, cổ tay 4 - 5 lần/giây. Một vài người có thể run ở khuỷu, thậm chí ở vai. Những ca lâu ngày, bệnh nhân có thể chảy dài và run đều ở quai hàm. Thường thường bệnh nhân đứng lên di chậm chạp, và khi di, thân mình nghiêng về phía trước nhiều hơn, tay để bất động ở bên thân, hoặc gấp nhiều hơn và hơi đưa ra phía trước. Tay không vung. Khi bắt đầu bước đi, chân gấp nối háng, đầu gối và mắt cá. Đặc biệt, bước ngắn cho nên chân quết đất, bàn chân lê và nén xuống đất. Khi di, các bước dần dần nhanh hơn, bệnh nhân có thể ngã nếu không có người giúp. Nếu bị đẩy về phía trước hoặc ra sau, gấp bù trừ hoặc động tác duỗi của thân không có cho nên bệnh nhân buộc phải lùi một loạt bước ra trước hoặc lùi lại sau.

Bệnh nhân Parkinson khi đang ngồi ở ghế đứng dậy di khó khăn, hoặc đang đứng yên. Họ thường bắt đầu bước những bước ngắn, trước khi bước dài hơn. Có thể ngừng đi không tùy ý khi cố gắng bước qua cửa hoặc vào thang máy. Dài khi bệnh nhân Parkinson có thể di nhanh và khéo một cách lúng thường trong một thời gian ngắn. Khi cấp cứu, như cháy nhà, một người trước đó bất động có thể di nhanh hoặc thậm chí chạy ngắn.

**Bệnh tiểu não** Bệnh tiểu não gây khó khăn khi đứng không có chỗ dựa vào khi di. Rối loạn có thể do các tổn thương bên trong tiểu não hoặc ở các đường liên hệ từ tiểu não, khó khăn tăng lên khi cố gắng đi trên một diện hẹp. Người bị thường đứng về một bên và đứng có thể bị lảo đảo, thân mình run lật bật về phía trước hoặc phía sau. Khi cố gắng đứng chụm chân thì sẽ lắc lư hoặc ngã. Đứng không vững giống nhau khi mở mắt cũng như nhắm mắt. Bệnh nhân đi rất cẩn thận, bước đi dài ngắn khác

nhau và chòng chành bên này, bên kia. Bệnh nhân than phiền khó giữ thẳng bằng, sợ đi không có chỗ dựa, và cố ý dựa vào các vật như giường hoặc ghế, di chuyển thận trọng giữa các đồ vật này. Thường thường không cần phải giữ, chỉ cần sờ vào tường hoặc đồ vật ở trong phòng là có thể di lại với cảm giác rất an toàn. Khi rối loạn nhẹ dần đi, thì chỉ khi di theo một đường thẳng mới bị rối loạn. Điều này làm bệnh nhân mất thẳng bằng, và để đáp ứng, bệnh nhân để một chân sang bên để khỏi ngã. Khi sờn thương một bên tiểu não, thì cân bằng bị mất với bên có tổn thương.

Khi bệnh giới hạn ở đường giữa (giun) tiểu não, như trong thoái hóa tiểu não do rỉa, rối loạn đứng và dáng đi có thể phát triển không có các dấu hiệu rõ rệt của bất kỳ biến đổi nào khác như thất điệu các chi hoặc rung giật nhăn cầu. Trái lại, bệnh của bên cầu tiểu não một bên hoặc hai bên thường gây ra thất điệu rõ rệt ở chi và rung giật nhăn cầu kết hợp với rối loạn đứng đi. Với sờn thương giới hạn ở một bên cầu tiểu não, rối loạn tư thế và vận động cũng bên thường đi kèm với rối loạn đứng đi. Bệnh nhân thường đứng, vai bên có tổn thương thường thấp hơn bên kia, và có thể kèm theo veo cột sống. Các chi bên phía tổn thương tiểu não có sức chống lại thao tác thu động kém hơn (giảm trương lực). Khi di, bệnh nhân lảo đảo và nghiêng về phía bên bị. Điều này có thể chứng minh bằng cách bảo bệnh nhân di quanh một cái ghế. Việc quay về phía bị sẽ làm cho bệnh nhân ngã vào ghế, và quay về phía bình thường sẽ gây ra vận động xoáy ghế thành hình xoắn ốc. Tay và chân bị có thất điệu rõ rệt khi làm test vận động phối hợp như liên tiếp sờ lên mũi bệnh nhân rồi sờ ngón tay người khám bệnh hoặc để gót chân bên bị xuống dưới cẳng chân bên kia.

**Thất điệu cảm giác** Một rối loạn dáng đi đặc biệt xảy ra khi mất cảm giác ở các chi dưới do bệnh ở các dây thần kinh ngoại biên, rễ lưng, tủy sống của bộ lồng hoặc giáp. Yếu tố làm rối loạn cảm giác nhiều nhất là mất cảm giác vị trí của khớp, song mất dần vào từ nhận cảm thời cơ, phát hiện rung, và nhận cảm da cũng góp phần gây bất lực. Người bị thất điệu cảm giác không biết tư thế của hai chân và do đó đứng và di lại khó khăn. Bệnh nhân thường dùng hai chân dang rộng. Bệnh nhân đứng vững nếu bảo chạm chân lại và mò mắt, song lảo đảo và thường ngã (dấu hiệu Romberg dương tính) nếu nhắm mắt. Nghiệm pháp dấu hiệu Romberg

không thể làm nếu dùng chạm chân không vững khi mở mắt, như có thể xảy ra trong bệnh tiểu não.

Bệnh nhân bị mất điều cảm giác di dạng rộng hai chân, nhìn xuống đất cảm thấy chân vung lên cao hơn chân thiết ở háng và vung ra trước, ra sau khi cử động đặt ногt bước chân dài ngắn khác nhau, và chân nên xuống đất gây ra tiếng vỗ rất đặc biệt. Bệnh nhân thường giữ thân thể hơi gấp nới háng, thường dùng gậy chống. Nếu thi giắc bị rối loạn hoặc cố gắng di trong tối thì rối loạn dáng đi sẽ tăng lên. Bệnh nhân di không vững và thường ngã khi cố gắng rùa mặt bởi vì tạm thời mất bù trừ thi giắc khi nhắm mắt.

**Tai náo** Thuật ngữ này bao gồm một số bất thường vận động khác nhau, phần lớn do kết quả của tổn thương giảm oxy mô-thiếu máu cục bộ ở hệ thần kinh trung ương ở thời kỳ chu sinh. Mức độ nặng của rối loạn dáng đi thay đổi tùy theo bản chất và mức độ rộng của tổn thương. Những tổn thương nhẹ, giới hạn có thể dẫn tới làm tăng các phản xạ gần sâu và đáp ứng dưới bàn chân kèm theo tật veo bàn chân nhẹ, không rối loạn dáng đi rõ ràng. Tổn thương nặng hơn và rộng hơn thường dẫn tới liệt nhẹ hai bên. Bệnh nhân đứng và di với tư thế và dáng đi của người liệt nhẹ hai chân. Tay dạng ở vai và gấp ở khuỷu và cổ tay.

Rối loạn vận động thường làm thay đổi dáng đi của bệnh nhân bại não. Mùa vòn thường xảy ra và là những động tác chậm hoặc nhathn vùa, uốn khúc của tay và chân với những tư thế xen kẽ giữa gấp chuyển ngửa và duỗi chuyển sấp hét cổ. Khi di, bệnh nhân bại não có múa vòn có những động tác của chi không tùy ý, kèm theo các động tác xoay cổ và hay nhăn mặt. Tư thế của chi có thể diễn ra cùng với di lại. Chẳng hạn, một tay có thể gấp và chuyển ngửa và tay kia duỗi và chuyển sấp. Tư thế chi không đổi xứng thường xảy ra khi đầu xoay từ bên này qua bên kia. Thường thường, cảm quay sang một bên, tay bên đó duỗi và tay bên kia gấp.

**Múa giật** Bệnh nhân có động tác múa giật thường có một dáng đi đặc biệt. Múa giật thường thấy nhất ở trẻ em bị múa giật Sydenham, ở người lớn mắc bệnh Huntington và thỉnh thoảng bệnh Parkinson chưa chủ yếu bằng dopamin với liều quá nhiều. Động tác múa giật là những động tác nhanh, từng hồi ở mặt, thân, cổ và các chi. Động tác gấp, duỗi và xoay cổ xảy ra cùng với nhau mặt, vận người và các chi, cử động các ngón tay nhanh như người chơi

dàn dương cầm. Thường thường khi mồi mắc múa giật, động tác gấp và duỗi háng diễn ra khiến bệnh nhân như luôn luôn bắt chéo rồi thời bắt chéo 2 chân. Bệnh nhân có thể quắc mắt, cau mày và cười không tùy ý. Di lại làm cho động tác múa giật tăng lên. Những động tác đột ngột đẩy khung chậu về phía trước hoặc sang một bên và động tác vặn người và các chi nhanh làm cho dáng đi giống như một loạt bước khiêu vũ. Các bước thường không đều, và bệnh nhân khó di chuyển một đường thẳng. Tỷ lệ tiến triển thay đổi từ chậm đến nhanh nhở thay đổi tỷ lệ và biến độ của mỗi bước.

**Loạn trương lực** Đây là một rối loạn tư thế và vận động không tùy ý ở trẻ em (loạn trương lực biến dạng cơ hoặc loạn trương lực) và người lớn. Bệnh có thể xảy ra tần suất không có nguyên nhân rõ ràng, như 1 rối loạn di truyền hoặc như một phần của một quá trình khác như bệnh Wilson. Trong loạn trương lực có biến dạng thường bắt đầu ở trẻ em, dấu hiệu đầu tiên là dáng đi bất thường. Đặc biệt bệnh nhân di chuyển một chân đảo ngược ở mắt cá, đặt trọng lượng vào cạnh bên của chân, bệnh càng tiến triển, vẫn đỡ này càng nặng và phát triển những tư thế bất thường khác, như nâng lên một bên vai, nâng lên một bên háng, tư thế vận hành minh trên quá mức cổ tay và các ngón tay. Có quắp từng hồi thẩn và các chi có thể lầm cảm trở đi lại. Có thể xảy ra vẹo cổ, vẹo khớp háng, vẹo cột sống, gù... trường hợp nặng quá bệnh nhân không thể di lại. Loạn trương lực bắt đầu ở người lớn cũng đưa đến những rối loạn vận động tương tự.

**Các ô của thân và phần chi gần yếu** rõ rệt làm cho cách đứng và dáng đi đặc biệt. Khi đang ngồi cố gắng đứng lên, bệnh nhân gấp người ra phía trước, gấp thân non háng, để tay lên đầu gối và đẩy thân lên bằng cách tì lên đất. Đứng trên lồng quá mức, bụng nhô lên vì các cơ bụng và cạp xương sống yếu. Bệnh nhân di chuyển dạng và cử động lạch bạch khung chậu vì các cơ chèn yếu. Vai thường nghiêng ra trước, và có thể trông thấy xương bà vai bay qua khi di.

**Bệnh thủy trán** Bệnh thủy trán hai bên gây ra rối loạn đứng đi đặc biệt thường kết hợp với sa sút trí tuệ và các dấu hiệu giải thoát thủy trán bao gồm các phản xạ nắm chắc, múa và ngủi. Đặc biệt bệnh nhân đứng dạng chân và lùi lùi mỗi bước bước thứ nhất. Sẽ ngập ngừng này tiếp theo bằng những bước lê nhô, sau đó một ít bước dài hơn, rồi bệnh nhân

đứng đỡ ra, không di tiếp được nữa. Rồi chu kỳ như vậy lặp lại. Người bị thường không có yếu cơ bắp, phản xạ gần sau bất thường, thay đổi cảm giác hoặc đáp ứng phản xạ duỗi bàn chân.

Thường thường bệnh nhân có thể làm những động tác cá biệt của chi cần thiết để di nếu yêu cầu bắt chước để khi đang nằm ngửa. Rối loạn dáng đi trong bệnh thủy trán là một dạng của mất dùng động tác, nghĩa là một rối loạn thực hiện chức năng vận động trong khi các cơ còn cho chức năng không yếu.

**Tràn dịch não với áp suất bình thường** Tràn dịch não với áp suất bình thường là một rối loạn được đặc trưng bằng sa sút trí tuệ, mất vận hành dáng đi và dài dàm sẽ. Chụp cắt lớp theo trực phát hiện các buồng não to, góc thể chai rộng và không có dịch não tủy khoảng dưới màng nhện ở các bán cầu não. Tiêm chất đồng vị phóng xạ vào khoảng dưới màng nhện ở lưng cho thấy chất phóng xạ chảy ngược vào hệ thống buồng não và thẩm không thích đáng vào các khoảng vỏ dưới màng nhện.

Dáng đi trong tràn dịch giống như thấy trong mất vận hành của bệnh thủy trán, gồm một loạt những bước lê ngắn, giống như là chân dần xuống đất. Bắt đầu di bị rối loạn, di chuyển khớp háng đều gối, mắt cá chậm và ít, chân nhắc lên thấp giống như trượt chân trên đất. Cơ co cứng liên tục các cơ của chân chống lại sức hút, song có hoạt động của cơ thấp trong các cơ bắp chân. Rối loạn dáng đi trong tràn dịch não có lẽ là do chức năng của thủy trán bị rối loạn. Khoảng nửa số bệnh nhân tràn dịch não có dáng đi khá hơn khi phẫu thuật nối tắt dịch não tuy từ các buồng não vào hệ thống tĩnh mạch.

**Giả đi** Dáng đi thay đổi và cân bằng khó khăn xảy ra khi người ta giả đi. Người già phát triển gấp ra trước phần trên thân mình, và gấp tay, đầu gối, tay vung giảm và bước di ngắn lại. Phụ nữ già có dáng đi lạch bạch, bước ngắn. Dáng đi và cân bằng bắt thường làm cho người già dễ ngã. Khoảng nửa số trường hợp ngã ở người già là do các yếu tố môi trường như không đủ ánh sáng, cầu thang, mặt đất trơn hoặc gồ ghề.

Những nguyên nhân khác gây ngã bao gồm xuồng đốc, hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng, xoay đầu và chóng mặt.

**Rối loạn các nơron vận động thấp** Bệnh các nơron vận động ở thấp hoặc các dây thần kinh ngoại

bên đặc biệt gây nên yếu chỉ ở đầu xa. Thật chán là những biểu hiện thông thường. Trường hợp bệnh nhân vận động ở thấp, yếu chỉ xảy ra kết hợp với thành bó và teo cơ. Bệnh nhân thường thường không thể gấp chân về phía sau, và bù trừ bằng cách nâng đầu gối cao hơn bình thường, do đó dáng đi chân rú (steppage). Nếu các cơ ở gần bị thi đát đi cũng có thể là lách hạch.

Rối loạn dáng đi do hysteria thường xuất hiện kết hợp với liệt do hysteria một chi hoặc nhiều chi. Thường thường, dáng đi kỳ dị, dễ biết là hysteria và khác với rối loạn dáng đi do bệnh hữu cơ gây nên. Tuy vậy, trong những ví dụ khác rối loạn dáng đi do hysteria giống như rối loạn dáng đi hữu cơ và do đó khó xác định. Rối loạn dáng đi do hysteria có thể xảy ra ở nam hoặc nữ, ở thanh niên, người trẻ hoặc trung niên.

Trong liệt nửa người do hysteria, bệnh nhân kéo lê chân bị trên mặt đất phía sau thân thể, không xoay trên chân hoặc dùng chân để nâng đỡ sức nặng của thân thể. Mỗi khi bệnh nhân đẩy chân liệt ra trước để dùng làm chỗ dựa chủ yếu. Tay bên bị thường mềm rũ tung tăng bên thân mình, không có tư thế gấp như thường thấy trong liệt nửa người do nguyên nhân hữu cơ. Bệnh nhân liệt nửa người do hysteria thường có yếu tố "chịu thua". Thủ nghiệm cái này bằng cách yêu cầu bệnh nhân co tối đa một tập hợp cơ ở bên chi bị. Mỗi đầu có thể co mạnh, song khi người khám thử chống lại các cơ đang co và đặt ngót co chịu thua. Bệnh nhân hysteria thường co cơ rất chậm theo yêu cầu, tập trung chú ý nhiều để khêu gợi co cơ; không có các dấu hiệu khách quan của bệnh thần kinh.

Các chi bị chống lại bình thường với thao tác thư động, các phản xạ gần sâu đều nhau ở hai bên thân và các đáp ứng bàn chân di xuống.

Trong liệt hai chân do hysteria, bệnh nhân thường đi bằng một hoặc hai ноги hoặc nằm tại giường, chân mềm nhũn hoàn toàn hoặc duỗi thẳng ra. Thuật ngữ mất đứng - mất đi nói đến những bệnh nhân không di hoặc không đứng được song có thể làm những động tác tự nhiên của các chi khi nằm trên giường. Một vài bệnh nhân liệt nhẹ hai chân do hysteria di cùi vẻ khó khăn song tỏ ra có sức mạnh và phối hợp bình thường khi nằm tại giường. Khi di người hysteria bám vào giường hoặc đỡ đạc ở trong phòng. Nếu yêu cầu di không có chỗ dựa thì bệnh nhân có thể chòng chành về phía trước

một cách như đóng kịch lắc sang bên này bên kia theo những khoảng cách đều nhau. Bệnh nhân có thể giữ cân bằng khóe một cách cực kỳ để tránh ngã và giữ nhiều tư thế, di với chân duỗi thẳng đó, chân giang như cột đá, hoặc di với chân gấp và bập bênh từ bên này sang bên kia. Bệnh nhân hysteria có thể ngã khi đi song chì khi nào có thầy thuốc hoặc người nhà ở gần để đỡ hoặc khi có các vật mềm để làm cho ngã dịu dàng. Rối loạn dáng đi thường kịch tính khi có khán giả và bệnh nhân rất nhanh nhẹn điều chỉnh lại cho đúng các tư thế diễn ra.

## 17. ĐAU CƠ, CO THẮT, CHUỘT RÚT VÀ YẾU CƠ TÙNG HỒI

Bắt tiên tự phát hoặc liên quan đến vận động do cơ hoặc khớp thường bắt đầu và không phải là bệnh thần kinh có tín hiệu. Tuy nhiên, những triệu chứng đó cung cấp dấu mối cho những rối loạn lâm sàng rất thường bị bỏ qua, không chẩn đoán.

Các từ đau co thắt và chuột rút được bệnh nhân thường dùng thay đổi nhau để mô tả những triệu chứng thuộc về cơ khớp. Những từ khác như đau, nặng, cứng đờ và thấp khớp cũng được dùng và thường bao hàm ít chắc chắn hơn nguồn hoặc khu trú của bắt tiên. Về thuật ngữ lâm sàng, co thắt liên quan đến co ngắn, không chống lại của một hoặc nhiều cơ. Chuột rút là co cơ kịch phát, tự phát, kéo dài và đau ở một hoặc nhiều cơ.

**Co thắt** Dòng tác bất thường của cơ có thể xuất hiện khi hoạt động điện bất thường của hệ TKTU qua trung gian của nơ ron vận động, hoặc xảy ra ngay bên trong của sợi cơ. Chỉ dựa vào lâm sàng không thời thì rất khó quyết định vị trí chính xác của nguồn gốc hoạt động vận động bất thường. Nói chung, những vận động bất thường ở hệ TKTU ảnh hưởng đến cả một bên thân thể, cả một chi hoặc một nhóm cơ. Rối loạn ở trung ương có thể nhảy nhè nhẹ hoặc tùng hồi, những rối loạn xuất hiện ở ngoại biên thường là ngẫu nhiên. Diện não dù có thể có dấu hiệu hoạt động vô não bị rối loạn trong một vài bệnh có nguyên nhân ở hệ TKTU. Diện cơ đồ kèm theo bồi bổ nó phản ánh hoạt động do một nguyên nhân nào đó. Dấu hiệu điện cơ đồ của một bệnh thuộc dây thần kinh nằm bên dưới, tuy

vậy có ích để chẩn đoán (xem chương 354) và một số co cơ bất thường có những nét diện có đặc biệt.

Những vận động từng hồi, không nhịp nhàng của cả một chi của thân hoặc một phần mặt có thể là do động kinh não (chương 342) hoặc do rung giật cơ (chương 15). Co thắt gấp hoặc duỗi cả một bên hoặc các chi dưới là kết quả của thoát ức chế vận động ở trong hệ TKTU (chương 15.) Rung giật cơ theo tần số là kết quả của bệnh tại chỗ ở thân não hoặc tủy sống làm giảm tải bất thường các nhóm cơ run vận động. Có thể bao hàm các bệnh mạch máu khu trú, khối u hoặc tổn thương khác.

**Vận động bất thường ở mặt.** Co thắt nửa mặt là do hoạt động kịch phát của dây thần kinh mặt, đôi khi gây ra do đè ép của một mạch máu ngoặc ngoài nằm bên dưới dây thần kinh mặt khi ra khỏi thân não. Co thắt nửa mặt thường xảy ra ở các cơ mặt, song cũng có thể lan ra cả một bên mặt. Triệu chứng thường diễn ra thành từng đợt và tăng lên khi bệnh nhân dùng đến các cơ mặt trong những hoạt động như nói. Co thắt nửa mặt không đau nhưng gây bối rối nhất là những người phải tiếp xúc với công chúng. Vì thường nặng thêm và tăng lên khi bệnh nhân ở trong tình huống căng thẳng, cho nên thường chẩn đoán nhầm là nhảy (thói quen co thắt). Tổn thương gốc tiêu não - chu trình thoảng cũng gây ra rối loạn tương tự. Chỉ định khám Xquang thần kinh những bệnh nhân co thắt nửa mặt. Thuốc chống co giật đôi khi làm nhẹ co thắt song chưa bằng phẫu thuật bọc dây thần kinh mặt tách khỏi mạch máu gần kề.

**Nhảy ở mặt** (thói quen co thắt) là những động tác rập khuôn của mặt như nhảy mắt, quay đầu, nhún mặt, có kiểm soát tùy ý song chỉ có thể loại bỏ bằng cố gắng và lo lắng của chủ thể (xem chương 15). Một số loại nhảy hay gấp nhiều đến mức xem là phong cách riêng, giống như hay hắng giọng.

Hay nhúi lông nháy do co các cơ trán là một ví dụ. Một vài rối loạn vận động di truyền như hội chứng Gilles de la Tourette có đặc điểm là nhảy nhiều kiểu (chương 15).

**Động động ở mặt** là do tái sinh lạc chỗ dây thần kinh mặt sau liệt mặt vì bại Bell hoặc tổn thương khác của dây thần kinh mặt. Giàu 50% bệnh nhân khỏi bại Bell có những động tác này, một ví dụ là cảm nhận nhảy, trong đó các động tác tùy ý của

phần dưới mặt gây co cơ nhãn cầu và nhấp mắt.

**Dau dây thần kinh sinh ba** (nhảy đau) có đặc điểm là đau kịch phát, đau như xe ở một bên mặt (xem chương 352). Mặc dù đoạn dây thần kinh bị liên lụy chủ yếu là cảm giác song đau nặng gây co không tùy ý các cơ mặt, do đó có tên là nhảy. Các động tác bất thường không xảy ra khi không đau.

**Co rung cơ hình sóng ở mặt** là giật mạnh từng bó các cơ mặt, gần như liên tục, nhẹ hoặc thô. Tuy là nhẹ song nó có thể là kết quả của những tổn thương ở cầu như ung thư hoặc xơ cứng rải rác. Những động tác tương tự xảy ra trong các bệnh của nơron vận động như xơ cứng loạn đường cơ bên hoặc thỉnh thoảng như là một bệnh di truyền riêng biệt.

**Động tác bất thường của chi** Khi co thư giãn hoàn toàn thì không nhận thấy rõ động tác nào hết. Bệnh của nơron vận động hoặc ở sợi trực gần thường kết hợp với nhau tạo thành bó, khởi động ngẫu phát toàn bộ đơn vị vận động. Sự tạo thành bó trông thấy được khi nhìn cơ hoặc bệnh nhân nhận thấy như là giật hoặc rung ở trong cơ. Tạo thành bó đôi khi xảy ra ở những người gần như bình thường, yếu tố xảy ra chẳng có nghĩa gì cả. Tạo thành bó là bình thường nếu thấy ở các cơ không thư giãn hoàn toàn. Co rung cơ hình sóng gồm nhiều bó lặp đi lặp lại, cũng có thể xảy ra ở các cơ của chi trông như quần quại. Co rung cơ hình sóng mất đi khi phong bế thần kinh - cơ, chẳng có hoạt động này bắt nguồn ở các tế bào súng trước hoặc ở dây thần kinh ngoại biên. Ở những bệnh nhân mất thần kinh rồi lại phục hồi thần kinh cho cơ dừng lâu, qui mô của đơn vị vận động mở rộng và thành bó có thể rất lớn gây ra động tác của các chi, đặc biệt các ngón tay, một bệnh có tên gọi là rung giật nhiều cơ nhỏ. Cũng tương tự như thế, các đơn vị vận động to lên khi làm mất thần kinh mạn tính có thể kết hợp với run các ngón tay duỗi.

Một vài bệnh có đặc điểm bất buộc phải cử động các đầu chi. **Chứng không ngồi yên** xảy ra trong bệnh Parkinson và những rối loạn khác của hạch dây ké cả các rối loạn do thuốc gây nên. **Hội chứng chân không để yên** mô tả một cảm giác bất tiện ở các cơ, thường là ở chân và đùi, xảy ra nhiều nhất ở phụ nữ trung niên. Bệnh nhân cảm thấy cần phải cử động chân để giảm bớt cảm giác khó chịu. Hội chứng chân không để yên thường thấy trong chứng urê - huyết và có thể xảy ra trong những bệnh thần kinh khác. Cũng có thể có tình già dinh, và nghiên

cùi chi tiết những bệnh nhân này không tìm thấy dấu hiệu nào của bệnh thần kinh. Cảm giác không yên có thể kèm theo giật rung cơ thường xảy ra tức đang ngủ. Giật rung cơ này tương tự như giật rung cơ thấy ở người bình thường đi vào giấc ngủ REM (xem chương 20).

Các dạng co quắp và rung giật cơ này phần nào giống như nhóm hội chứng giật mình khác thường và không cát nghìn được hoặc *hang nổ qua matic* có đặc điểm là giật mạnh đột ngột các chi hoặc thỉnh thoảng ở các cơ bắp của bàn tay. Tiếng động đột ngột có thể làm bệnh nhân nhảy lên hoặc vung một chi. Nguyên nhân chưa rõ.

#### CO CÙNG CO KÉO DÀI

Thường thường khó phân biệt nguyên nhân trung ương và nguyên nhân ngoại biên của co cứng cơ kéo dài. Co cơ bất thường kèm tăng trương lực cơ thường là kết quả của bệnh của hệ TKTU. Chình thể mất hoặc rối loạn ức chế hệ TKTU có thể dẫn tới co cơ bất thường với đặc điểm co quắp, cứng hoặc cứng co "loạn tăng trương". Trong hầu hết trường hợp có những dấu hiệu khác của rối loạn hệ TKTU (chương 15). Bệnh cùi hạch đây có thể là kết quả của giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh thay đổi, có thể dẫn tới loss trương lực (chương 15 và 16).

Co cơ bất thường có thể xuất hiện khi khử cực nhiều lần các thành phần của đơn vị vận động: neuron vận động, axon ngoại biên của neuron, chỗ tiếp nối thần kinh - cơ, hoặc sợi cơ. Co cơ không chủ động bằng điện có thể xuất hiện khi rối loạn hệ cơ của cơ.

Rối loạn nơ ron vận động. *Chuột rút* là một thuật ngữ được bệnh nhân thường dùng chỉ co cơ đau, không tùy ý của một cơ hoặc một nhóm cơ. Chuột rút có thể xuất hiện do sự khởi phát các nhóm tế bào của sừng trước, kèm theo co nhiều đơn vị vận động. Ghi điện cơ đồ cho thấy các đơn vị vận động khởi phát với tỷ lệ tối 300 trên giây, cao hơn nhiều so với co cơ tùy ý. Chuột rút thường xảy ra ở chân bệnh nhân già và khi nặng kèm theo mềm yếu sút lại và dấu hiệu hoại tử cơ, bao gồm cả tăng Creatin kinase ở trong huyết thanh. Chuột rút ở các cơ bắp chân rất thường gặp và coi như bình thường, song chuột rút lòn hòn có thể là dấu hiệu của một bệnh kinh niên của nơ ron vận động như xơ cứng loạn đường cơ bên. Chúng đặc biệt khó chịu khi có thai, ở bệnh nhân giảm natri huyết và bệnh nhân làm thẩm phán máu. Khi hay tái phát

và khu trú vào một nhóm cơ, chúng gợi lên bệnh của rễ thần kinh. Tuy vậy, nhiều trường hợp, khó quyết định nguyên nhân của chuột rút. Chuột rút nhẹ, thường xảy ra ban đêm có thể làm giảm nhẹ bằng quinin sulfate. Những nguyên nhân khác làm co cơ xuất hiện từ nơ ron vận động bao gồm bệnh uốn ván và *hội chứng người căng đờ*, trong cả hai rối loạn, mất đầu vào ức chế aceton đối với các tế bào sừng trước có thể đưa đến kết quả khởi phát liên tiếp các neuron vận động, gây co cơ đau, nặng. Một bệnh cảnh làm tăng tương tự có thể xảy ra khi ngộ độc *cấp tínhstrychnine*. Diazepam làm giảm co quắp nhưng có thể gây suy giảm hô hấp với liều để làm nhẹ co cơ.

**Dây thần kinh ngoại biên.** Tetani có đặc điểm là co cứng nổi bật ở các cơ xa, đặc biệt ở bàn tay (co quắp cổ tay) và chân (co quắp bàn chân). Cũng có thể xảy ra co thắt thành quản. Tetani là hậu quả của tăng tính kích thích các dây thần kinh ngoại biên. Mỗi đầu co cơ không đau, song nếu kéo dài sẽ làm tổn hại cơ và da. Tetani nặng có thể lôi cuốn các cơ lưng, gây ra thân cong mìn sau (*Opisthotonus*). Thường thường tetani do hạ canxi huyết gây ra song cũng có thể xảy ra do hạ magiê huyết hoặc kiềm tính nặng do hô hấp (xem chương 336). Tetani không rõ nguyên nhân với canxi huyết bình thường, song co dứt xảy ra ở cả hai dạng di truyền và tần phát.

**co TĂNG TRƯỞNG LỰC CƠ** Khủ cực nhiều lần các tế bào cơ có thể gây ra co cơ làm cho cơ cứng đỡ và thư giãn bị rối loạn. Tăng trương lực cơ thường không đau, song có thể làm bệnh nhân bất lực vì cản trở các vận động tể nhị của bàn tay hoặc di lại chậm chạp. Loạn dương tăng trương lực cơ là rối loạn thường gặp nhất kết hợp với tăng trương lực cơ, hoặc những biểu hiện khác của bệnh như dị ứng mắt và cơ bắp yếu thường có dấu hiệu rõ ràng (xem chương 357).

Tăng trương lực cơ bẩm sinh và loạn trương lực cơ bẩm sinh ít gặp song khó chịu hơn vì tăng trương lực cơ nặng. Tăng trương lực cơ thường nặng lên khi bị nhiễm lạnh và đặc biệt giảm đi bằng "khởi động", giảm khi hoạt động liên tiếp. **Tăng trương lực trái ngược** xuất hiện khi hoạt động liên tiếp và là đặc điểm của loạn trương lực cơ bẩm sinh, những bệnh nhân này cũng bị yếu cơ từng hồi và gây nên do nhiễm lạnh (chương 377). Thư giãn cơ rối loạn nghĩa là không hoạt động điện là đặc điểm của thư

giảm chậm của bệnh phù niêm. Sự chậm này gây ra các phản xạ mất cảm giác "hoàn lại" đặc biệt, song chủ yếu là không có triệu chứng.

**CƠ CỨNG** Là co một cơ, đau, không kết hợp với khu vực mảng cơ. Nó xảy ra trong các rối loạn trong đó suy giảm chuyển hóa như thiếu myophosphorylaza làm giảm sản xuất các photon phát năng lượng cao. Cơ có tăng lên khi vận động và thường rất đau. Thuật ngữ co cơ không rõ bởi vì cũng dùng nó để mô tả sự hạn chế vận động khớp không có liên quan khi co các gân của cơ, thấy trong các rối loạn thấp khớp, bại não, hoặc bệnh cơ bắp mạn tính. Cũng cơ do cơ cứng chuyển hóa có thể xảy ra trong hội chứng tăng thân nhiệt ác tính, thường kết hợp với ateş toàn thân. Trong tăng thân nhiệt của hội chứng ức chế thần kinh ác tính, cũng cơ xảy ra do hệ TKTU hoạt động quá mức, và hoạt động điện mạnh ở cơ.

**ĐAU CƠ, ĐAU CHỐI VÀ NHẠY CẢM ĐAU** Các cơ đau không nhất thiết hàm ý bệnh của cơ. Bệnh của khớp và xương cũng thường gây than phiền đau cơ và có thể làm lấn lướt hơn nữa việc khu trú giải phẫu học của triệu chứng do chỗ đau đến teo cơ và không sử dụng hoặc yếu cơ vừa phải. Đau ở các mô dưới da hoặc cần vú gần cũng có thể thuộc về cơ. Thêm nữa bệnh của các dây thần kinh ngoại biên lớn hoặc những nhánh thần kinh nhỏ bên trong cơ cũng có thể gây nên cả đau cơ và yếu cơ. Đau cơ có thể là một triệu chứng lớn trong các bệnh cơ do viêm, chuyển hóa, nội tiết và ngộ độc (chương 356 và 357).

**Giữn thương cơ** Hoạt động mạnh, ngay cả trong diễn kinh vừa phải, có thể làm rách cơ và gân dẫn tới đau cơ chốc lát cấp diễn, sưng và mềm cơ. Dứt gân của cơ như cơ hai đầu hoặc cơ bắp chân có thể gây co cơ trông thấy.

Đau chịu được và mệt mỏi cơ sau khi hoạt động nặng súc chí khác ở chỗ nặng hơn song vẫn là đau bình thường sau khi hoạt động nặng, chưa quen. Những triệu chứng này thường kết hợp với triệu chứng xét nghiệm tổn hại cơ sâu bao gồm tăng enzyme huyết thanh (Creatin - kinase) và hoại tử cơ rộng khi sinh thiết. Myoglobin huyết và myoglobin niệu cũng có thể xảy ra. Đặc biệt một số loại vận động hay làm đau cơ và hoại tử: cơ cứng ngắn một cơ khi nó đang duỗi (co cứng lèch tâm), vận động kéo dài như chạy maraton. Cái điểm từ đó các triệu chứng này trở thành bất thường còn chưa rõ. Nhiều bệnh nhân đau khi hoạt động vừa phải. Đau cơ do

vận động như thế cũng là đặc điểm của các rối loạn chuyển hóa của cơ bao gồm thiếu carnitin - palmitoyl - transferaza và thiếu Myoadenylate - desaminase. Thiếu các enzyme phân hủy glucose thường hay kết hợp với cơ cứng cơ. Phần lớn bệnh nhân đau cơ khi hoạt động và sau hoạt động không có bất thường nào có thể xác định được.

**Đau cơ tủy lan** Đau cơ trong khi cơ không yếu có thể xảy ra trong các nhiễm khuẩn cấp tính do virus cảm và Coxsackie gây ra. Viêm thô cơ, đau thô cơ và viêm cơ thô cơ là những triệu chứng đồng nghĩa với một rối loạn kết hợp với đau và nhạy cảm cơ và các mô liên kết gần kề. Có thể xác định các ta "điểm bóp cơ" và các dấu hiệu cơ bộ thống như mệt, mất ngủ, nhầm cảm thường thường có mặt (xem chương 356). Tuy nhiên khi bệnh nhân có thể chỉ rõ chỗ sưng đau, nhưng khám tổ chức học không thấy bất thường ở cơ hoặc mô liên kết. Triệu chứng có thể đáp ứng phần nào các thuốc chống viêm không phải steroid, song rối loạn có chữa hưởng mạn tính và không bớt. Nhiều bệnh nhân có triệu chứng kéo dài hàng tháng hoặc hàng năm thường được coi là có rối loạn tâm bệnh, song chưa xác định được bản chất là gì.

**Đau nhiều cơ do thấp khớp** xảy ra ở những bệnh nhân trên 50 tuổi có đặc điểm là cung và đau ở khớp vai, và cơ khớp hông. Mặc dù triệu chứng đau khu trú ở cơ, song rõ ràng có dấu hiệu khẳng định bệnh liên quan đến viêm khớp gần, các khớp gối và khớp ngoài biên khác thường bị. Bệnh nhân thường bị teo cơ sâu sắc do không dùng các cơ và than phiến yếu cơ khiến nghỉ viêm da cơ. Tay nhiên mực creatinin - kinase thường bình thường, và sinh thiết cơ thấy teo nhưng không có dấu hiệu hoại tử cơ hoặc viêm. Tốc độ lắng máu cao ở hầu hết bệnh nhân và có thể có tế bào không lõi viêm động mạch. Nên chữa bằng các thuốc chống viêm không phải steroid, trừ trường hợp có tế bào không lõi viêm động mạch, thì nên dùng prednisone (50 - 100 mg/ngày). Bệnh nhân đau nhiều cơ do thấp khớp chữa bằng thuốc chống viêm không phải steroid và không khỏi có thể dùng prednisone liều thấp (10 - 20 mg/ngày). Đau cơ cũng thường thấy trong các rối loạn thấp khớp khác kể cả viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm nút da động mạch, cũng bì và hội chứng mô liên kết hỗn hợp. Khi đau cơ xảy ra như một triệu chứng sớm có thể nhầm với một bệnh cơ nguyên phát, và đau cơ có thể do một cơ

bị viêm xảy ra trong mỗi bệnh này (chương 356). Bệnh nhân bị viêm da cơ và viêm bì - cơ có thể có đau cơ, mặc dù trong phần lớn trường hợp, có thể không có đau cơ, hoặc đau chỉ tối thiểu (chương 356).

**YẾU CƠ TÙNG HỒI** Bệnh nhân thường dùng thuật ngữ *yếu cơ* để mô tả mất hoặc giảm "năng lượng". Ngay cả cố gắng cẩn thận để làm bật ra một lách sú thật sự ngược lại với yếu cơ chủ quan cũng có thể không phân biệt nổi hai bệnh. Chiến thuật hữu hiệu nhất là yêu cầu bệnh nhân xác định nem chúc năng có mất rất ít hay không và nói rõ những hoàn cảnh nhận thấy triệu chứng.

Yếu cơ dù thật sự hay cảm thấy có thể do các rối loạn của hệ TKTU hoặc ngoại biên. Yếu do rối loạn hệ TKTU như thiếu máu cục bộ não thoáng qua thường kết hợp với thay đổi mức độ ý thức hoặc nhận thức, tăng trưởng lực cơ và phản xạ dưới cơ, đôi khi thay đổi cảm giác. Hầu hết nguyên nhân cơ thần kinh của yếu cơ tùng hồi thường kết hợp với chức năng tâm trí bình thường, song giảm trưởng lực cơ và phản xạ dưới cơ. Những nguyên nhân lớn của yếu cơ tùng hồi được liệt kê ở bảng 17-1. Các nguyên nhân trung ương được xem xét ở chương 343.

**SUY NHƯỢC TÙNG HỒI** Nhiều bệnh nhân mô tả "yếu cơ" tùng hồi như mệt và mất năng lượng, bị suy nhược, có thể tách riêng với yếu cơ thật sự ở chỗ bệnh nhân không mất khả năng làm một việc song mất khả năng làm nhiều lần. Suy nhược là một vấn đề lớn ở nhiều bệnh nhân bị bệnh nặng ở gan, tim hoặc phổi; khám những bệnh nhân này thường khẳng định khả năng của họ làm được mọi hoạt động chức năng ít nhất một lần, như đang quì đứng lên, lên thang già hoặc đang ngồi ghế đứng lên. Mệt cũng là đặc điểm của tổn hại chọn lọc tủy sống ở đường vận động hệ thần kinh trung ương đi xuống, trong đó dấu hiệu thần kinh bối thường có thể chỉ tối thiểu.

Yếu cơ tùng hồi do bệnh cơ thần kinh ngoại biên có thể là kết quả của thay đổi đột ngột trong chức năng thần kinh ngoại biên, phá hủy tùng hồi cơ bắp; thay đổi tính chất điện - sinh lý của cơ do bối thường trong các chất điện giải của máu và thất thoát tùng hồi trong dẫn truyền cơ - thần kinh.

#### THẤT THOÁT TRONG DẪN TRUYỀN THẦN KINH NGOẠI BIÊN

Một số bệnh thần kinh ngoại biên là gặp thường kết

hợp với yếu cơ tùng hồi. *Khô nồng độ myelin bị bụi do chèn ép* thường gọi là bệnh thần kinh *sromaculon*, vì myelin khi sinh thiết dày thần kinh trông giống như xố xích, là một rối loạn tự thần kinh có đặc điểm là liệt đột ngột sau khi đè vào dây thần kinh ngoại biên. Liệt thường tự giới hạn, kéo dài vài ba ngày đến vài tuần. Những loại bệnh thần kinh ngoại biên khác cũng có thể đưa đến phát triển các bệnh thần kinh do chèn ép có thể đảo ngược (xem chương 355).

#### RỐI LOẠN DẪN TRUYỀN CHỖ NỐI THẦN KINH-CƠ

Nhược cơ nặng, nhất là trong những biểu hiện đầu tiên, có đặc điểm là yếu cơ thoáng qua. Các cơ hộp sọ thường bị đầu tiên gây ra song thi, sụp mi, khó nuốt và khó nói. Ít khi các chi yếu có thể báo trước bắt đầu nhược cơ nặng, và khi không có rối loạn chức năng cơ hộp sọ, có thể hàng tháng không chẩn đoán ra. Diễn hình là sức mạnh thay đổi trong ngày, các phản xạ vẫn còn. Nhiều suy giảm khác ít gặp hơn ở chỗ nối cơ - thần kinh như hội chứng Eaton-Lambert, cũng có thể có yếu cơ tùng hồi (xem chương 358).

#### THAY ĐỔI TÙNG HỒI TRONG CÁC CHẤT DIỆN GIẢI

Thay đổi thông qua tỷ lệ kali trong huyết thanh kết hợp với những thay đổi sâu sắc về sức mạnh của cơ. Tuy những bài chu kỳ nguyên phát (bài chu kỳ giảm và tăng kali huyết) xảy ra trong ý nghĩ ở một bệnh nhân có yếu cơ và kali huyết thanh bất thường, nhưng nguyên nhân khác của kali huyết thanh bất thường thường đưa đến kết quả yếu cơ tùng hồi (xem chương 359). Bài chu kỳ có tính giả định là khi có sau 30 tuổi, những nguyên nhân khác thường thấy ở người già. Bài chu kỳ giảm Kali huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng nồng tuyến giáp. Yếu cơ tùng hồi do hạ kali huyết có thể xảy ra với mất kali do thận hoặc dạ dày - ruột; những nguyên nhân lớn bao gồm nhiễm trùng do ống thận, giảm kali huyết do thuốc lợi tiểu gây nên, tăng aldosteron, hội chứng Bartter, và u tuyến nhung mao dai trắng.

*Yếu cơ do tăng kali huyết* xảy ra trong suy thận hoặc thượng thận mạn tính, với giảm renin huyết, giảm aldosteron và do thay thuốc chỉ định dùng không dung kali uống một mình hoặc kết hợp với các thuốc lợi tiểu thải kali như triamteren, amilorid,

và spironolactone. Dùng các muối kali để thay thế viên muối có thể gây tăng kali huyết ở những bệnh nhân xuất tiết kali bị rối loạn.

#### Bảng 17-1. Những nguyên nhân của yếu cơ tòn lan tùng hồi.

##### Rối loạn điện giải

Hạ kali huyết, tăng aldosteron nguyên phát (hội chứng Conn), ngộ độc Barit, nhiễm toan do ống thận nguyên phát, nhiễm toan do ống thận thứ phát do lạm dụng amphotericin B, hoặc toluen; tăng sản bộ mày cành cầu thận (hội chứng Bartter); u tuyến nhung mao đại tràng, nghiên rượu, thuốc lợi tiểu: licorice, acid para-aminosalicylic, corticosteroid.

Tăng kali huyết: bệnh Addison, suy thận mạn tính, hạ renin huyết, giảm aldosteron, tiêu cơ vận tái phát.

Tăng canxi huyết

Tetani hạ canxi huyết

Hạ natri huyết

Hạ phosphat huyết

Tăng magiê huyết

##### Rối loạn chở nỗi co-thần kinh

Nhuộm co-nge

Hội chứng Eaton - Lambert.

##### Nguyên nhân ở hệ TKTU

Mất trương lực và bụi liệt ngũ kết hợp với chứng ngủ rũ

Xo cứng rải rác

Còn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

##### Rối loạn kèm theo yếu cơ chủ quan:

Tăng thông khí, hạ đường huyết.

Những rối loạn điện giải khác đôi khi cũng có thể gây ra yếu cơ tùng hồi như là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của một bất thường chuyển hóa nặng, bao gồm tăng hoặc giảm natri canxi hoặc magiê huyết cũng như giảm phosphat - huyết.

#### BỆNH CÓ BẮP DO CHUYỂN HÓA (xem chương 347)

Một số suy giảm ít gặp trong việc sử dụng glycogen và lipid kết hợp với sản xuất năng lượng của cơ bị rối loạn và gây ra yếu cơ tùng hồi, thường kèm theo

đau cơ. Suy giảm carnitin - palmitoyl - transperaza là một bệnh như thế. Những suy giảm chuyển hóa khác của cơ như rối loạn ty lạp thể và suy giảm trong chu kỳ purin - nucleotid, thiếu myoadenylate deaminase cũng có thể gây yếu cơ tùng hồi. Rối loạn này xảy ra ở khoảng 1% dân cư, song không hiểu vì sao chỉ gây ra những triệu chứng ở một số ít người bị thiếu enzym mà thôi.

Những cơn hay tái phát cảm thấy "yếu cơ" thường xảy ra ở những bệnh nhân có hội chứng tăng thông khí, tuy vậy khi làm nghiệm pháp thấy sức mạnh cơ bình thường. Cũng tương tự như thế, các hồi ha đường huyết tái phát kết hợp với yếu cơ chủ quan tuy giảm đường huyết không phải là nguyên nhân thường gặp của triệu chứng này. Rối loạn hệ TKTU thường không gây yếu cơ tòn lan và không kết hợp với rối loạn ý thức. Các cơn vỗ sinh do cung cấp máu cho đường vận động ở thân não bị rối loạn, gây ra liệt nhẹ đột ngột hai chân hoặc bốn chi thường chỉ kéo dài ít giây. Bệnh nhân bị chứng ngủ rũ có thể mất đột ngột sức mạnh và trương lực cơ trong các hồi đột mất trương lực. Rối loạn thể hoặc hoạt hóa chịu trách nhiệm về những hồi này cũng như bụi liệt ngũ xảy ra khi bệnh nhân mặc chung ngủ rũ, buồn ngủ hoặc thức dậy (xem chương 20).

## 18. TÊ CÓNG, Ủ TAI VÀ CÁC CẢM GIÁC BẤT THƯỜNG KHÁC

Cảm giác thần thể bình thường là một quá trình liên tục chiếm giữ một tỷ lệ đáng kể hoạt động của hệ ý thức hoặc đòi hỏi sự nhận biết. Trái lại, cảm giác bị rối loạn, đặc biệt đau và hơi tê có thể xâm nhập cao độ làm hốt hoảng, dai dẳng và luôn luôn làm người ta chú ý. Những cảm giác bất thường có chiều hướng khiến bệnh nhân đi khám thầy thuốc. Thầy thuốc phải có một khung hiểu biết để đánh giá những cảm giác bất thường, đánh giá nguồn gốc và nhận biết những ham ý của nó. Khi cảm giác bất thường là đau, thì phải nhanh chóng tìm lời khuyên. Về đau, xin xem chương 3.

**HIỆM TƯỢNG DƯƠNG TÍNH VÀ ÂM TÍNH** Điều có ích là chia mọi hiện tượng cảm giác bất thường thành 2 loại lớn, dương tính và âm tính. Hiện tượng dương tính bao gồm ủ tai, kim châm, cắn rứt, cảm

giác thành dài, cảm giác bắn nhanh như chớp (đau như cắt), đau đòn, đau như cắt, vặn, rút, kéo, chặt, đốt, bong điện và cảm giác thở. Bệnh nhân thường dùng những từ này để mô tả. Những cảm giác đó có thể hay không thể kinh qua như là đau. Người ta nghĩ rằng cơ sở sinh lý bệnh của các hiện tượng dương tính nằm ở phát sinh lạc chỗ các hoạt động ở một chỗ nào đó có nguồn gốc thần kinh thấp độc theo đường dẫn truyền cảm giác hoặc ở các thô ngoại biên hay trung ương. Động xung động hợp lưu phát sinh lạc chỗ đó xuất hiện ở những chỗ khác thường so với những nhôc cảm ngoại biên bình thường, quyết định tính chất của cảm giác bất thường phải trải qua, tùy theo số lượng, tỷ lệ và phân bố các xung động và loại qui mô của các sợi thần kinh nơi chúng xuất hiện.

Hiện tượng dương tính là hoạt động tăng lên trong đường dẫn truyền cảm giác, cho nên không có và không cần kết hợp với suy giảm cảm giác thấy rõ khi khám, một điều quan trọng mà người khám phải nhớ.

Hiện tượng âm tính là kết quả của mất chức năng cảm giác và có đặc điểm là tê cứng, giảm hoặc không có cảm giác theo một phân bố đặc biệt. Trái với hiện tượng dương tính, hiện tượng âm tính có kèm theo những điều tìm thấy khi khám cảm giác. Trong các rối loạn ảnh hưởng đến cảm giác ngoại biên, người ta ước tính chỉ ít nhất nửa các thô hợp lưu cùng cấp thần kinh cho một vị trí nào đó bị mất hoặc không hoạt động. Nếu tỷ lệ mất chậm hoặc mạn tính thì khi khám khó chứng minh mất cảm giác do; mặc dù còn ít các thô cảm giác hoạt động. Cảm giác bất thường xuất hiện nhanh thường gọi là hiện tượng dương tính theo một loại nào đó, và bệnh nhân nhận biết nhanh hơn so với chi lưu âm thầm. Mức độ làm sảng nhẹ của rối loạn cảm giác không chứng minh được bằng khám làm sảng cảm giác, có thể phát hiện bằng nghiên cứu dây truyền cảm giác của thần kinh hoặc các thể năng nổ cảm giác thưa thớt khêu gợi (chương 341 và 354).

**Thuật ngữ:** Hai loại thuật ngữ y học chung được dùng để đặc trưng cho cảm giác bất thường, đó là những thuật ngữ chỉ những triệu chứng mà bệnh nhân than phiền (chỉ hiện tượng dương tính và âm tính) và những thuật ngữ mô tả những bài thường tìm thấy khi khám (chỉ riêng hiện tượng âm tính). **Hai tế** và **loạn cảm giác** là những từ dùng để chỉ hiện tượng dương tính. **Hai tế** bao hàm cảm giác

bất thường cảm thấy khi không có một kích thích thật sự nào, còn loạn cảm giác là một từ chung hơn dùng để mô tả mọi loại cảm giác dương tính có kích thích hay không. Những bài thường tìm thấy khi khám là **sóng cảm giác** và **giảm cảm giác** (giảm cảm giác do với một loại nghiệm pháp cụ thể như đe ép, sờ nhẹ, kích thích nóng hoặc lạnh); **đe** (hoàn toàn không có cảm giác do với cùng kích thích, cộng thêm châm kim) và **giảm đau** (mất tri giác đau, nghĩa là tổn thương nhân cảm như châm kim). **Tăng cảm giác** có nghĩa là tri giác quá mức một cảm giác đáp ứng với chạm nhẹ hoặc vuốt lento da. Cũng tương tự như thế, **đe** giác mô tả tình huống trong đó một kích thích thường ngày không đau, nhưng trong dị cảm thấy đau, thậm chí hành hạ.

Một ví dụ là gây cảm giác đau bằng một cái kim thoa. **Tăng cảm giác đau** chỉ một đáp ứng quá mức với một kích thích độc hại, còn **loạn cảm đau** là một từ rộng bao gồm các hiện tượng tăng cảm giác, đe giác và tăng cảm giác đau.

Rối loạn cảm giác sâu, xuất hiện từ các thời kỳ, gần và khớp sẽ được bàn riêng. Bình thường các hợp lưu này phục vụ cho tư cảm (cảm giác tư thế) và cảm giác từ lúc này sang lúc khác của tình trạng cơ thể. Nếu một số lượng đáng kể các đầu nút thần kinh này bị mất thì biểu hiện ra là mất cân bằng, nhất là khi nhắm mắt hoặc ở trong tối, các động tác chính xác vung về và dừng đi không vững, tất cả những cái đó là thuộc **những dấu hiệu giác** (chương 16). Những điều tìm thấy khác khi khám là ít hoặc không biết tư thế của khớp và nhạy cảm rung ở các chi bị. Đầu hiệu Roemerg dương tính, nghĩa là bệnh nhân lắc tay hoặc ngã khi bao động chum chân và nhún mắt.

Khi mất hợp lưu nặng tới kéo cảm giác sâu, bệnh nhân không thể di hoặc đứng một mình hoặc thậm chí ngồi nếu không có người đỡ. Những động tác liên tục không tuỳ ý như giun bò gọi là **giúp múa r�n** ở bàn tay và cổng tay, nhất là khi nhắm mắt.

Những bệnh nhân này bị **bất lực nặng**.

**Cảm giác bình thường:** Phân bổ thần kinh hợp lưu ở da được rất nhiều loại nhằm cảm phục vụ, cả các đầu mặt trán (nhận cảm tồn thường và nhận cảm nhiệt) và các đầu mặt cõi bọc (nhận cảm cõi học). Mỗi cái có bộ riêng nhạy cảm với những kích thích cụ thể (xem bảng 18-1) kích thước và sự khác nhau của trường cảm thụ và những tính chất thích

nghi. Phần lớn những hiểu biết về các nhận cảm này bắt nguồn từ sự phát triển kỹ thuật để nghiên cứu các thô có riêng biệt nguyên vẹn bên trong dây thần kinh ở những người sinh tồn, không ghy mề. Không những có thể ghi lại từ các thô có riêng biệt, to hoặc nhỏ, mà còn có thể kích thích những thô có tích riêng ra. Một rung động gây ra bởi kích thích tự nhiên hoặc vì kích thích điện ở một thô có to có myelin, hợp lưu, có thể ghi lại và khu trú.

Các thô hợp lưu ở thân dây thần kinh ngoại biên phù hợp theo định khu với các mẫu định liên khi đến gần các rễ lưng và dì vào sừng sau của cột sống. Từ đây, các hình chiếu nhiều synap của các thô nhỏ (không có và có ít myelin) nối chung phục vụ cảm giác tần thường và cảm giác nhiệt, bâi chéo và dì lên vào đường lưng - dì bên kia thông qua tủy sống, thân não tới nhân bụng sau - bên của dì thị và cuối cùng phỏng chiếu lên hồi não sau trung tâm ở vỏ não thấy định (chương 3). Các thô in phục vụ cho cảm giác sờ và tư thế và có giác phỏng chiếu theo mô vào cột sau cùng bên của tủy sống và cuối

cùng khớp synap đầu tiên trong nhân màng để hoặc nhân hình nêm của tủy bên dưới (xem hình 18-1). Nerves loại hai bắt chéo và dì lên vào dài cảm giác giữa nằm ở giữa tủy và nóc cầu, não giữa và các synap trong nhân bụng sau - bên.

Nerves loại ba phỏng chiếu lên vỏ não thấy định. Họ này gọi là dài cảm giác.

Tuy ta đã biết khá rõ về loại thô và chức năng làm thành hệ thống lưng - dì và dài cảm giác, còn nhiều thô khác, đặc biệt những thô liên quan đến xúc giác, để ép và cảm giác tự thể, dì lên và phân bố tỏa lan cả ở cùng bên và bên đối diện trong góc vuông trước - bên của tủy sống. Những đặc điểm giải phẫu này cài nghĩa tại sao một người có tổn thương hoàn toàn cột sau của tủy sống lại mất ít cảm giác khi khám.

**KHÁM CẢM GIÁC** Buộc đầu tiên khám hệ cảm giác - thân thể là làm các thử nghiệm về cảm giác đầu tiên, theo qui tắc, bao gồm đau, chạm, rung, tư thế khớp, cảm giác nhiệt, cảm giác và lạnh.

Bảng 18-1. Các nhận cảm cảm giác da ở người.\*

Loại nhận cảm	Khu trú	Kích thích hoạt hóa	Thô TK hợp lưu	Cảm giác gửi lên	Dương trung ương
Tiểu thô Meissner	S	Ánh sáng, dè ép, một lần hoặc nhiều lần	LM	vô nhẹ, rập rờn	
Đĩa Merkel	S	Dè lưu	LM	Cảm giác dè ép	Dài cảm giác
Tiểu thô Pacini	D	Ánh sáng chạm nhẹ, một lần hoặc nhiều lần	LM	Cảm giác rung	
Dùi mũi Ruffini	D	Dè ép lưu, có gốc cảm	LM	Không, có lẽ tự	
Dùi mũi trần	S	Độc	SM	Đau sắc	
Dùi mũi trần	S	Độc	UM	Đau lờ mờ	Lưng dài
Dùi mũi trần	S	Nhiệt 34 - 50°C	UM	Nóng	
Dùi mũi trần	S	Nhiệt, giới hạn không rõ	SM	Lạnh	

\* LM = Sợi to có myelin; SM = Sợi nhỏ có myelin; UM = Sợi không có myelin;

D = đau; S = nóng

(Nguồn: Theo Lindblom và Ochoa - 1966)

Bảng 18-2. Thủ nghiệm cảm giác đầu tiên

Cảm giác	Thủ nghiệm	Đầu mứt được hoạt hóa	Sát trung gian	Dường trung ương*
Đau	Châm kim	Nhận cảm tồn thương da	Nhỏ	Lưng-dài, cồn lan tỏa
Nhiệt độ, nóng	Tia nước ấm	Nhận cảm nhiệt ở da với sức nóng	Nhỏ	Lưng - dài
Nhiệt độ lạnh	Tia nước lạnh	Nhận cảm lạnh ở da	Nhỏ	Lưng - dài
Chạm	Xoa bóp, chải nhẹ	Nhận cảm cơ học ở da, cả các đầu mứt trên	To và nhỏ	Dài cảm giác, cồn lan tỏa và lưng - dài
Rung	Âm thoa 128Hz	Nhận cảm cơ học, nhất là các thể Pacini	To	Dài cảm giác, cồn lan tỏa
Tư thế khớp	Động tác thụ động các khớp cùi chỏ	Bao khớp và các tần cứng gần, hơi cơ	To	Dài cảm giác, cồn lan tỏa

\* Lan tỏa = Phóng chiếu dì lên tỏa lan vào các cột trước bên cùng bên và bên kia

Lưng dài = phóng chiếu lưng-dài thị phía bên kia; Dài cảm giác = cột sau và phóng chiếu dài cảm giác cùng bên.

Các thủ nghiệm này dần dần được hệ thống hóa qua truyền thống song phải đánh giá, dù thử so các chức năng và đường dẫn truyền hợp lưu lớn (xem bảng 18-2). Việc thử nghiệm cả chức năng cảm giác đầu tiên và vỏ não có thể làm tại giường bệnh hoặc tại phòng với trang bị tối thiểu.

Việc khám cảm giác phải tuân theo một số nguyên tắc chung. Thứ nhất, nên nhớ người khám phụ thuộc vào câu trả lời chủ quan của bệnh nhân. Cho nên việc phân biệt các câu trả lời tùy thuộc vào mức độ sáng suốt, động cơ và trí thông minh của bệnh nhân, cũng như vào kỹ năng của người khám lâm rõ vẫn đề. Một bệnh nhân u mê hoặc sảng sở thì người khám chỉ còn quan sát họ rút lại nhanh đến mức nào và động tác tự vệ phức tạp ra sao khi đáp ứng một câu véc hoặc kích thích đơn độc. Bệnh nhân tinh táo nhưng không hợp tác thì thường có thể thu được một ý niệm nào đó về chức năng tự cảm bằng cách quan sát những động tác ngẫu nhiên tự làm tốt nhất cần sự thẳng bằng và chính xác, song không thể khám được cảm giác da. Thứ hai, khám cảm giác không nên ép nén bệnh nhân mặt. Chỉ nên khám qua loa chở đến khi nào bệnh nhân yên tĩnh sẽ khám dày dặn hơn. Thứ ba, khám cảm giác cho một bệnh nhân không có than phiền về thần kinh, chỉ nên khám qua loa bằng kim châm, sờ và rung ở bàn tay, chân, cùng với đánh giá dùng đũi, kể cả

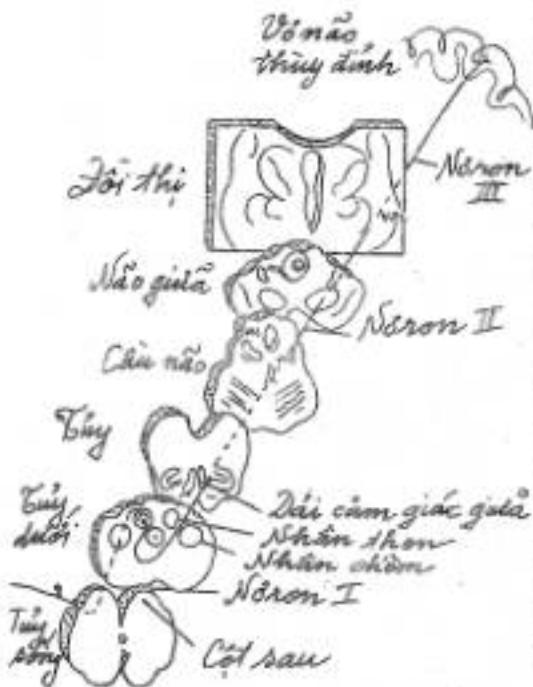
nghiệm pháp Romberg, kiểm tra sự toàn vẹn của cả hệ vận động và tiểu não. Thủ tư, nên thử nghiệm cho bệnh nhân nhâm mát hoặc bịt mắt khi khám cả cảm giác đầu tiên và cảm giác vỏ não.

#### Cảm giác đầu tiên (Xem bảng 18-2)

Thông thường thử nghiệm cảm giác đau bằng kim, bão bệnh nhân khu trú nơi châm kim hoặc tinh chất khô chịu của kích thích chứ không phải cảm giác đớ hoặc chạm gây ra. Giới hạn vùng đau từ chỗ đau nhiều nhất đến vùng ít đau nhất (xem hình 18.2 và 18.3).

Cảm giác nhiệt, cả nóng và lạnh, có lẽ thử tốt nhất bằng chạm vào da trong 2 giây với chai nước có nhiệt độ theo ý muốn, do bằng nhiệt kế. Hầu hết mục đích đều thỏa mãn nếu bệnh nhân có thể xác định với chai nước ấm  $35^{\circ}\text{C}$  hoặc  $36^{\circ}\text{C}$  và lạnh  $28^{\circ}\text{C}$  -  $32^{\circ}\text{C}$ . Giữa  $28^{\circ}\text{C}$  và  $32^{\circ}\text{C}$  hầu hết mọi người có thể phân biệt sự khác nhau về nhiệt độ mỗi lần cách nhau  $1^{\circ}\text{C}$ . Phải thử cả lạnh và nóng bởi vì nhận cảm đáp ứng khác nhau.

Chạm da thường thử với một que bông hoặc bàn chải lông lục đà. Nói chung, nên tránh thử chạm lên chỗ da có lông bởi vì chung quanh mỗi nang lông cảm giác rất phong phú. Bệnh nhân bị mất trả lời "thấy có" mỗi khi cảm thấy có kích thích. Yêu cầu chỉ những chỗ cảm thấy kích thích, bởi vì thử



Hình 18.1 So sánh đơn giản của hệ giải cảm giác phục vụ tự cảm và chạm phân biệt.

nghiệm này không những thử cảm giác chạm, mà cả khu trú vị trí chạm (xem thử cảm giác vỏ não ở dưới).

Thử tự thể của khớp là do tự cảm, một trong những chức năng quan trọng nhất của bộ cảm giác. Thường thường thử tự thể của khớp trước hết ở ngón chân cái và ở các ngón tay. Bảo bệnh nhân nhâm nỗi và thử giãn hoàn toàn bộ phận cần khám. Trường hợp khám ngón chân cái, bắt đầu khám ở tư thế trung lập và nắm nhẹ giữa ngón tay cái và ngón trỏ ở một bên ngón cái (chứ không ở đầu và ở đây). Sau đó cử động nhẹ ngón chân cái về phía gót hoặc mu bàn chân, và bảo bệnh nhân cho biết là vận động lên trên hay xuống dưới? Phải nắm chắc bệnh nhân hiểu phương hướng của vận động mà ta thử chứ không phải hướng của ngón chân cái khi nó dừng lại. Bệnh nhân không có cảm giác tự thể ở phần thử sẽ nhầm 50% bởi vì chỉ có hai cách chọn. Những

chỗ trả lời luôn luôn nhầm lẫn hơn 50% là phải nghỉ ngó. Nếu nhầm trong việc nhận thức hướng của các động tác thu động của ngón chân, thì phải thử động tác thu động của mắt cá hoặc thậm chí đầu gối theo cùng một cách. Cũng tương tự như thế, có thể thử cảm giác tự thể của khớp gần của ngón tay trỏ, và nếu bất thường, có thể thử thêm khớp các ngón tay khác, cổ tay và khớp khuỷu. Có thể thử tự thể của khớp gần, trước hết ở vai bằng cách hỏi bệnh nhân chạm hai ngón tay trỏ lại với nhau, cẳng tay duỗi và mắt nhắm.

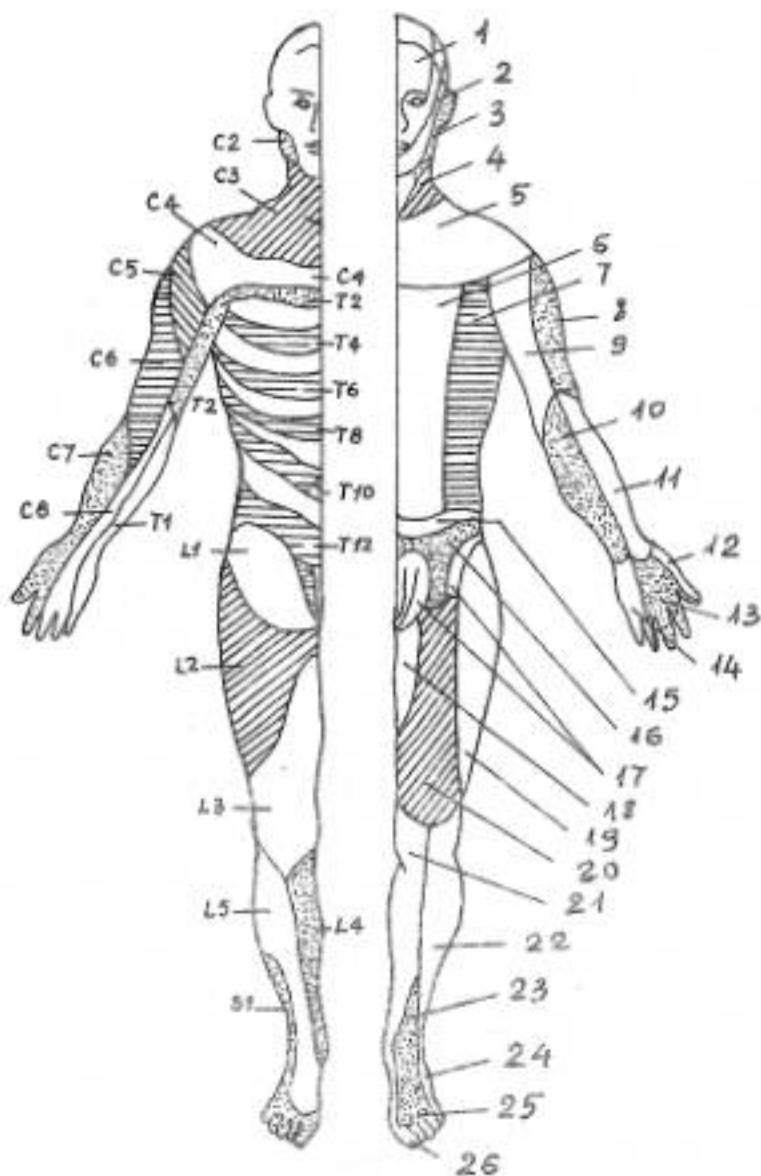
Những người bình thường làm được động tác này hoàn toàn chính xác, sai lệch 1 cm. hoặc dưới 1 cm. Cảm giác rung thử bằng một ấm thoa, thường dùng loại lõi rung 128 Hz. Ẩm thoa này giảm rung khá chậm cho nên có thể dùng đếm số lượng, bởi cần 15 - 20 giây để giảm dưới ngưỡng cảm thụ. Thường thử cảm giác rung ở những chỗ lồi xương, nhất là ở các mắt cá, xương bánh chè, gai chậu trước - trên, gai đốt sống, khớp đốt ngón tay - bàn tay (khuỷu), móng trâm xương trụ, khuỷu, ụ mề qua xương bả vai. Nơi kiểm tra để thử rung là xương ức và trán. Người khám có thể so sánh ngưỡng ở một nơi cho biết của bệnh nhân và của mình. Uống lượng đại khái mức cảm giác rung có thể làm bằng cách đếm số giây mà người khám cảm thấy cảm giác rung dài hơn so với bệnh nhân. Phải nói cho bệnh nhân rõ đây là cảm giác rung chứ không phải là đê ép của ấm thoa mà bệnh nhân thường chú ý tới.

#### Cảm giác vỏ não

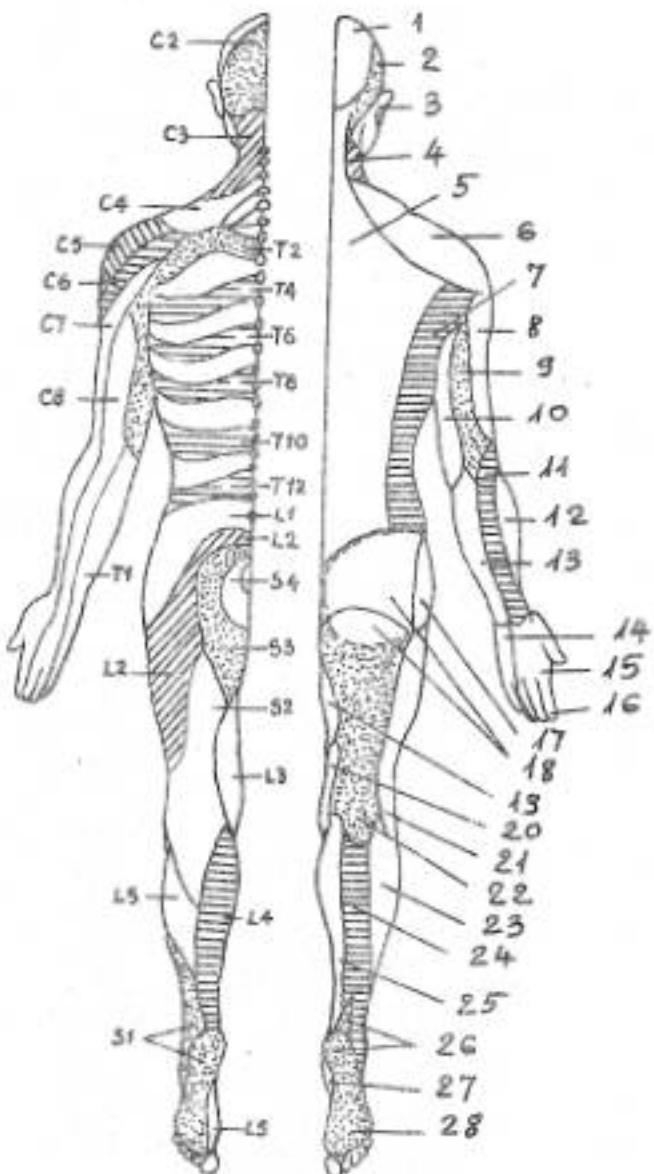
Thử cảm giác vỏ não bao gồm phân biệt hai điểm, khu trú chạm, nhận thức vật, nhận biết hình vẽ, kích thích đồng thời hai bên, kể cả phương pháp thường dùng nhiều nhất khi cảm giác đầu tiên bình thường ở một bệnh nhân tinh túc, hợp tác, mà các thử nghiệm này bất thường, thì có nghĩa là có tổn thương ở vỏ não thủy định hoặc những phòng chiếu đối - vỏ lên thủy định. Nếu cảm giác đầu tiên thay đổi, thì không thể thử các chức năng phân biệt này của vỏ não.

Thử phân biệt hai điểm bằng compa đặc biệt đặt cách 2 mm cho tới vài cm, rồi sau đó đặt lên chỗ định thử.

Người bình thường có thể phân biệt các điểm ở cách 3-4 mm. Có thể phân biệt gần hơn các điểm ở huis, mũi, song ngang để phân biệt hai điểm trên thân thể có thể phải vài ba cm. Phải luôn luôn so sánh



Hình 18.2 Nhìn một mức độ u da (vết) và vùng da do các dây thần kinh ngoại biên chỉ phối (phải):  
 1- dây TK (DTK) mặt; 2- DTK hàn; 3- DTK vai to; 4- DTK cổ ngang; 5- DTK trên xương đòn; 6- DTK bên trên  
 nách trước; 7- nách bên; 8- DTK nách; 9- DTK da cánh tay giữa và hòn提名 - cánh tay; 10- DTK trước cánh  
 tay giữa; 11- DTK trước cánh tay bên; 12- DTK quay; 13- DTK gáu; 14- DTK mông; 15- DTK chậu - hò vòi; 16-  
 DTK chậu - bẹn; 17- DTK sinh dục đực; 18- DTK bẹn; 19- DTK đùi bên; 20- DTK đùi trước; 21- DTK hàn; 22-  
 DTK bắp chân bên; 23- DTK mông nóng; 24- DTK bắp chân; 25- DTK mông sâu; 26- DTK bàn chân giữa.



Hình 18.3.Nhìn phía sau cdc u da (màu) và các vùng da do các DTK ngoài biên chỉ phổi (phù).

1- DTK chẩm tay; 2- DTK chẩm nhỏ; 3- DTK tai tay; 4- DTK cổ ngang; 5- nhánh da của DTK lưng tay; 6- DTK trên mông đùi; 7- Nhánh bên của DTK lõm mông; 8- DTK nách; 9- DTK da sau cánh tay; 10- DTK da cánh tay giữa và lõm sườn; 11- DTK da trước sau cánh tay; 12- DTK da trước cánh tay bên; 13- DTK da trước cánh tay giữa; 14- DTK mông; 15- DTK quay; 16- DTK gáy; 17- DTK chậu - hông; 18- DTK hòn; 19- DTK hông; 20- DTK da đùi trước; 21- DTK da đùi bên; 22- DTK da sau; 23- DTK da bắp chân bên; 24- DTK bắp chân; 25- DTK kiết; 26- DTK gót chân; 27- DTK hố nách; 28- DTK chảy nhánh bàn chân.

giữa những chỗ tương tự ở hai bên thân thể, bởi vì suy giảm khí có tổn thương cụ thể ở thùy định thường thường ở một bên. Điểm này đồng với mọi thử nghiệm cảm giác vô não.

**Khu trú cảm giác** thường làm bằng dễ nhẹ đầu ngón tay của người khám, bảo bệnh nhân nhắm mắt xác định nói chạm. Thường thường bảo bệnh nhân chạm vào cùng chỗ đó bằng ngón tay. Kích thích đồng thời hai bên ở những nơi tương tự (chẳng hạn ở mu hai bàn tay) có thể làm dễ xác định tri giác chạm có bị mất hẳn ở một bên nào không. Hiện tượng này coi như là mất khi kích thích đồng thời hai bên.

**Nhận biết chữ** là khả năng nhận biết các chữ hoặc con số mà người khám vẽ bằng đầu ngón tay trên những phần khác nhau của thân thể trong khi bệnh nhân nhắm mắt. Thường thường so sánh giữa hai gân bàn tay. Con số nên viết khá to gần hết gân bàn tay. Một lần nữa, việc so sánh bên này với bên kia là quan trọng bậc nhất. Không nhận biết chữ hoặc con số gọi là *mất nhận biết chữ*.

**Nhận thức không gian** là khả năng xác định những vật thể thông thường bằng số, nhận biết hình thù kích thước và kết cấu. Những vật thể thông thường chuẩn là những vật dễ làm thử nghiệm tốt nhất, như hòn bi, kẹp giấy, bóng cao su nhỏ và đồng tiền. Bệnh nhân có nhận thức vật định thường phân biệt được đồng xu với đồng xu nhỏ. Mỗi fan chỉ cho thử ở một tay thôi; nếu tay nào không làm được thì để sang tay kia để so sánh. Những người không xác định được các vật thể thông thường ở một bên tay, nhưng bên kia lại làm được thì gọi là *bàn tay mất nhận thức vật thể*. Xin nhớ so sánh phần thân thể này với phần thân thể kia.

**Khu trú cảm giác bất thường** Những bệnh thần kinh ngoại biên thường chia loại, ở xa và đối xứng về phân bố hoặc suy giảm tuy rằng hầu hết bệnh thần kinh ngoại biên đều bao gồm mọi cảm giác và ảnh hưởng đến mọi loại cảm giác, song vẫn có thể rối loạn cảm giác lựa chọn tùy theo qui mô và vị trí thần kinh bị. Trong bệnh ở các sợi thần kinh nhỏ, dấu ấn bảo đảm là bóng rát, rối loạn cảm giác đau, cảm giác kim châm và nhiệt giảm, song vẫn còn tự cảm, chức năng vận động và cả giật gần như. Cảm giác chạm bị khác nhau, song khi còn thì mẫu cảm giác thuộc loại phân ly (xem ở dưới). Trái với các bệnh

sợi thần kinh nhỏ, bệnh ở các sợi to có đặc điểm là giảm cảm giác từ thể, mất cân bằng, không có giật gần, rối loạn vận động khác nhau, song còn hầu hết cảm giác da, ít hoặc không có loạn cảm giác.

Hội chứng và loạn cảm giác đau có thể do DTK ngoại biên hoặc tủy sống, và có thể xuất hiện ở thân não, song thường thường người ta cho là do các trận múa xung động xuất phát từ các ổ lục chỗ hoặc các ổ bình thường. Riêng hội chứng không thể khu trú được, nhưng khi kết hợp với các dấu hiệu khác của bệnh thần kinh hoặc bệnh tủy sống thì có thể suy ra nguồn gốc chính xác.

Mẫu suy giảm cảm giác phân ly, trong đó mất cảm giác kim châm và nhiệt, song chạm vẫn còn thường là dấu hiệu của đường lồng đồi bị viêm lỵ ở tủy sống, đặc biệt nếu suy giảm khu trú ở một bên và ở gần trên thân mình. Đường lồng - đồi ở hai bên bị thương xảy ra khi tổn thương ảnh hưởng đến trung khu của tủy sống, như thấy khi ống trung tâm trong bệnh thủy thũng tủy hoặc rỗng tủy lan rộng ra. Cảm giác phân ly cũng có thể xảy ra.

Trong các bệnh thần kinh ngoại biên, trong đó các sợi thần kinh da hợp lưu nhỏ thường hay bị những bệnh thần kinh có cảm giác phân ly gồm viêm thần kinh do phong, bệnh thần kinh cảm giác di truyền, một vài ca viêm da thần kinh amyloid và đám tháo đường (xem chương 355).

Rối loạn cảm giác nửa người với giật tê cổng từ đầu đến chân thường là do nguyên nhân đồi thị. Khi bắt đầu đột ngột tổn thương đồi thị thường là đột quỵ nhẹ (nhồi máu gây rỗng). Thành thường khi tổn thương ảnh hưởng đến đồi sau - bên hoặc chất trắng gần kề, thì có thể xảy ra hội chứng Déjerine - Roussy Đó là một tình trạng đau nửa người dài dằng không bớt, thường được mô tả với những từ bô dát như "thịt ở các chi như bị xe", hoặc "bên đó như bị tẩm acid" (xem chương 3). Mô hình Harlequin rối loạn cảm giác trong đó một bên mặt và bên thân phải đối diện bị khu trú ở tủy bên, trong đó một tổn thương nhỏ có thể làm hư hại cả đường dây thần kinh sinh kín cùng bên di xuống và các thô lóng đồi di lên (dài cảm giác bên) phục vụ cho tay bên kia, chân bên kia và nửa thân người bên kia (xem: Hội chứng tủy bên chương 343).

Khi có tổn thương ở thùy định, ở vỏ não hay chất trắng bên dưới, các triệu chứng nổi bật nhất là bô mạc, không chú ý nửa người bên kia và khuynh

hướng không dùng tay và bàn tay bên đối diện. Các thử nghiệm cảm giác đầu tiên thường bình thường, hoặc thay đổi tối thiểu, song các thử nghiệm cảm giác vỏ não thường nghiêm trọng (xem chương 24). Rối loạn cảm giác đau hoặc thậm chí cảm giác té công hay bất thường trừ trường hợp đặc biệt có cảm giác giật tung ó. Những cái này thường do tổn thương bên trong hoặc ở gần hố não sau trung tâm. Triệu chứng của giật cảm giác thần thể thường là kết hợp sêcóng và giật, song thường có thêm những cảm giác phức tạp khác như cảm giác ảo át, cảm giác nóng, cảm giác vận động không có chuyển động trông thấy, hoặc tính chất rối loạn cảm giác đau khó chịu. Thời lưu giật không giống nhau, có thể thoáng qua, kéo dài vài giây, hoặc dai dẳng hàng giờ. Các đặc điểm vận động thành ó (giật rung) có thể xuất hiện, có thể xảy ra động kinh toàn thân và bất tỉnh. Thường thường vị trí của triệu chứng ở một bên ở mũi, mặt, ngón tay, chân; các triệu chứng có thể lan rộng như trong cơn động kinh Jackson. Đôi khi các triệu chứng có thể xảy ra đối xứng ở hai bên, chẳng hạn ở hai bàn tay. Điều này là do vùng cảm giác thứ hai (một bên) bị liên lụy nằm ở vùng Rolando và ngay ở phía trên rãnh Sylvius.

## 19. RỐI LOẠN NGỦ, NÊM VÀ NGHE

**NGỦ** Cảm giác ngủ quyết định mùi vị và vị ngọt của thức ăn và đồ uống. Nó cùng với hệ thần kinh sinh ba phục vụ như một người kiểm tra các hóa chất hít vào, kể cả các chất nguy hiểm như khí tự nhiên, khói thuốc lá, các chất ô nhiễm không khí. Tuy cảm giác định hình về ngủ là nhờ biểu mô thần kinh khứu giác, song nhiều chất có thể gây cảm giác thần thể mất hoặc nặng và kích thích thông qua dây thần kinh sinh ba, DTK mặt, DTK thiệt họng và những dây phế vị hợp lưu ở mũi, xoang miếng, họng, họng và thanh quản. Có thể coi cảm giác ngủ là một trong những hệ thống cảm giác hóa học bởi hầu hết các hóa chất gây nên tri giác mùi vị, ngủ và ở thần kinh sinh ba.

**Biểu mô thần kinh khứu giác** nằm ở phần trên xoang mũi. Nó chứa đựng những tế bào nhận cảm khứu giác luồng cục được bố trí có trật tự, những tế bào vi nhung mao, tế bào nuôi và tế bào dày. Các rãng

của tế bào luồng cục có hình cầu hành hoặc nai phóng chiếu vào lớp nhầy và có 10-20 thể mì. Nai nhận cảm các phân tử khứu giác nằm ở các thể mì. Tế bào vi nhung mao nằm gần kề tế bào nhận cảm ở trên mặt biểu mô thần kinh. Tế bào nuôi không giống như các tế bào tương ứng ở biểu mô hô hấp, không chuyên sản xuất ra chất nhầy. Chức năng của nó chưa được biết. Tế bào dày là tổ tiên của các loại tế bào khác trong biểu mô thần kinh khứu giác, kể cả các tế bào nhận cảm luồng cục. Có sự luân chuyển thường kỳ các tế bào nhận cảm luồng cục, chức năng của chúng là các nơron cảm giác đầu tiên. Thêm vào tổn thương thần thể bao hoặc các axon của nó, tế bào nhận cảm được thay thế bằng tế bào dày, phục hồi lại mối liên hệ thần kinh trung ương. *Đo đó các nơron cảm giác đầu tiên này là đặc nhất trong các hệ cảm giác ở chỗ chúng được thường kỳ thay thế và tái sinh sau khi bị tổn thương.*

Các axon của tế bào nhận cảm làm thành từng hàng của DTK khứu giác, đi qua tấm rãy và tận cùng ở bên trong các khối hình cầu của nơron gọi là cuộn tiểu cầu, trong hành khứu não. Cuộn tiểu cầu là một ổ tập trung cao độ các thông tin, bởi vì nó có nhiều sợi vào hơn là sợi ra. Các nơron chủ yếu loại hai là tế bào hình mũ tế. Răng đầu tiên của mỗi tế bào hình mũ tế kéo dài đến một hình cầu. Axon của các tế bào hình mũ tế cùng với sợi của các tế bào châm ở gần kề với hệ viền, kể cả nhân khứu giác trước, vỏ não giống hình quả lê, vỏ não quanh hình hành nhân, cả khứu giác nhân của đường khứu giác bên và nhân giữa vỏ của hành nhân.

Các mùi được hấp thu vào chất nhầy nằm trên biểu mô thần kinh khứu giác, tỏa lan vào thể mì và gần một cách đảo ngược được vào màng nhận cảm. Quá trình gây ra những thay đổi thích ứng trong protein nhận cảm gây ra một chuỗi các sự kiện sinh hóa đem đến kết quả làm phát sinh những tiềm năng tác động trong các nơron đầu tiên. Ghi mã cường độ xuất hiện bằng mức nổ trong các nơron hợp lưu. Thực ra ở người ta có quan hệ rõ ràng giữa các do lường cảm - vật lý cường độ và độ lớn của tiềm năng khêu gọi ở biểu mô thần kinh khứu giác. Ta còn biết rất ít về tính chất ghi mã. Các tế bào nhận cảm của từng người, đáp ứng với một loạt rất rộng các kích thích. Người ta cho rằng có nhiều loại nơ nhận cảm trong mỗi tế bào.

**Rối loạn cảm giác ngủ** Rối loạn cảm giác ngủ

gây bởi các bệnh ngứa cảm mèo đèn được với biểu mô thần kinh khứu giác (mất đèn truyền), tổn thương vùng nhận cảm (mất cảm giác) hoặc hư hỏng đường đèn truyền khứu giác trung ương (mất thần kinh cảm giác).

**Mất đèn truyền khứu giác** Có thể là kết quả của màng nhầy sưng lên do viêm nhiễm cấp tính đường hô hấp trên, viêm mũi do vi khuẩn, viêm xoang, viêm mũi dị ứng, thay đổi cấu trúc trong xoang mũi như lệch phần mũi, polyp, tủy sán. Cũng có thể chất nhầy tiết ra bất thường, làm ngập các thể mèi khứu giác, đưa đến mất nhạy cảm khứu giác. Thường ta biết rất ít về những thay đổi môi trường chất nhầy của biểu mô thần kinh khứu giác.

**Mất khứu giác cảm giác** Là do phá hủy biểu mô thần kinh khứu giác do nhiễm virus, tủy sán, hít các khí độc, thuốc, ảnh hưởng đến thay đổi tế bào, chưa phòng xa ở đầu. **Mất khứu giác do thần kinh xảy ra khi có chấn thương vào đầu, có gãy hay không gãy dây hộp sọ trước hoặc tủy tay, tủy sán ở vùng hố sọ trước, các phẫu thuật, dùng thuốc độc hại đối với thần kinh và trong một số rối loạn di truyền như hội chứng Kallmann.**

Về mặt tâm - vật lý rối loạn cảm giác ngửi có thể chia theo than phiền của bệnh nhân hoặc theo những đặc điểm khác quan thành **mất khứu giác hoàn toàn** (mất toàn bộ), không ngửi thấy gì cả; **mất khứu giác một phần**, còn ngửi thấy một ít cảm giác khứu giác và **mất khứu giác cự thể** - mất khả năng đánh giá một hoặc một ít mùi. **Gần khứu giác hoàn toàn** (giảm toàn bộ) - giảm với tất cả các mùi; **giảm khứu giác một phần** - giảm đối với một số mùi; **loạn khứu giác** (mùi thất hoặc loạn khứu): ngửi sai một mùi nghĩa là ngửi thấy mùi khó chịu khi trong môi trường không có mùi đó; **Tăng khứu giác hoàn toàn** là tăng nhạy cảm với mọi thứ mùi; và **mất khứu giác** là không thể phân loại đối chiếu hoặc xác định mùi bằng lối mặc dù vẫn còn khả năng phân biệt các mùi và nhận biết bình thường.

#### DÁNH GIÁ LÂM SÀNG

Lịch sử khởi đầu và phát triển rối loạn cảm giác ngửi có tầm quan trọng tối cao để chẩn đoán nguyên nhân. Ít khi than phiền mất khứu giác một bên, Chỉ khi thử riêng ngửi mỗi bên mới biết. Mất khứu giác hai bên, mặt khác khiến cho bệnh nhân di khám bệnh. Than phiền thông thường là không thấy vị giác bởi vì vị giác phụ thuộc một phần lớn vào các

chất bay hơi trong thức ăn, và cảm giác mùi vị là kết hợp ngửi và nếm. Khám thực thể bao gồm khám dây đờ tai, đường hô hấp trên, đầu và cổ. Khám thần kinh chú trọng các dây thần kinh sọ não. Chụp cắt lớp đầu với cường độ tăng lên là cần thiết để làm rõ các tủy sán ở hố sọ trước, gãy xương rõ rệt ở hố sọ trước, viêm xoang cảnh mũi, tủy sán xoang mũi và các xoang cảnh mũi.

Dánh giá cảm giác của chức năng khứu giác là cần thiết để chứng minh lỗi than phiền của bệnh nhân, đánh giá hiệu quả của chữa bệnh và quyết định mức độ rối loạn thường xuyên.

Bước thứ nhất đánh giá cảm giác là xác định mức cảm giác định tĩnh còn lại. Muốn thế làm một thử nghiệm xác định ngửi gồm 40 loại, chọn bắt buộc, mũi bọc lại, hệ biến hoà cho và hít. Chẳng hạn một loại là: "Mùi này ngửi giống như" a - sôcôla, b - chuối, c - hành hoặc d - rượu hoa quả; Hướng dẫn bệnh nhân trả lời theo từng thử. Thử nghiệm này có độ tin cậy cao (độ tin cậy 1 = 0,95), nhạy cảm với tuổi và giới (hình 19.1). Nó xác định chính xác về mức định lượng mức độ tương đối giảm khứu giác. Người mất hoàn toàn chức năng khứu giác có điểm từ 7 đến 19 vượt quá 40. Điểm trung bình của mất khứu giác cao hơn một ít so với điểm cơ bản bởi vì cho vào một số mùi đã có tác động kích thích gây thần kinh sinh ba.

Bước thứ hai là phát hiện ngửog đối với mùi phenylethyl, dùng kích thích có chia độ. Tuy rằng việc phát hiện ngửog thường thường phù hợp với kết quả làm thử nghiệm ngửi, một vài trường hợp bệnh nhân làm thử nghiệm xác định ngửi không được, nhưng lại làm thử nghiệm ngửog tốt. Tuy nhiên ít khi có điều ngược lại. Vì thử nghiệm ngửog có thể bị ảnh hưởng bởi các đầu mối thần kinh sinh ba và ngoại khứu giác, kết quả thử nghiệm xác định ngửi được tin cậy nhiều hơn trong việc đánh giá cảm giác.

Hiện đã có kỹ thuật để làm sinh thiết biểu mô thần kinh khứu giác, song vì biểu mô này thoái hóa rộng và biểu mô hô hấp chen vào vùng khứu giác của người lớn, lại không có rối loạn khứu giác rõ rệt, nên phải cẩn thận khi giải thích tư liệu sinh thiết.

**CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT** Hiện nay chưa có các phương pháp tâm-vật lý để phân biệt mất cảm giác với mất thần kinh khứu giác. May thay, lịch sử bệnh cung cấp những dấu mèo quan trọng về nguyên nhân.

Các nguyên nhân dẫn đến rối loạn khứu giác là chấn thương đầu và nhiễm virus. Chấn thương đầu là nguyên nhân thường gặp hơn cả gây mất khứu giác ở trẻ em và người lớn; nhiễm virus là nguyên nhân quan trọng hơn ở người cao tuổi.

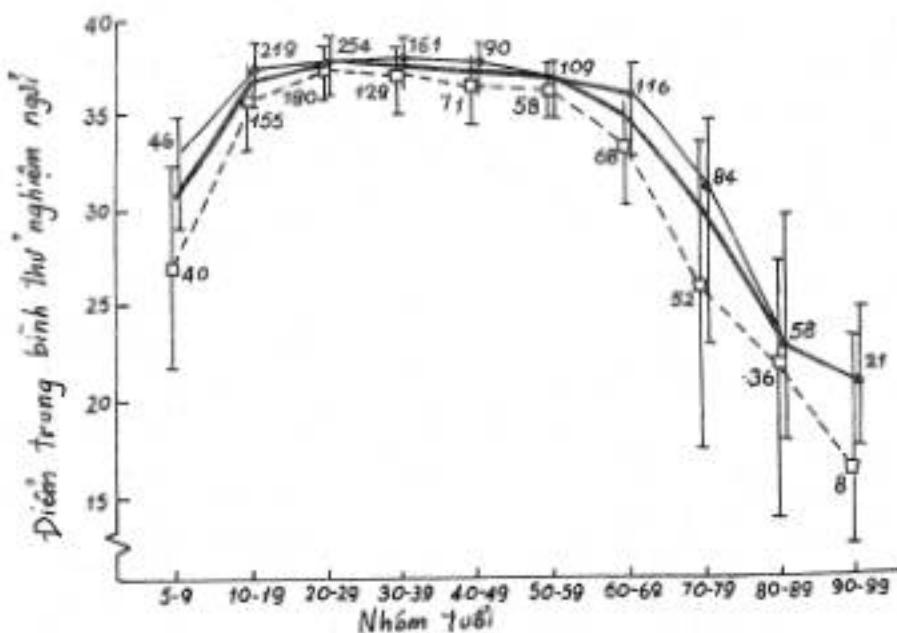
Chấn thương sọ não kèm theo rối loạn ngủi hai bên ở 5 - 10% các ca. Tெn thường trảm và gãy xương làm rạn tám rãy và các axon khứu giác đi qua đó. Đôi khi có kèm thêm chảy dịch não tủy ở mũi do rách màng cứng ở các xoang cạnh mũi. Nếu mất khứu giác một bên, thi thường là bên chảy dịch não tủy và điều này giúp ta khu trú chỗ nào bị gi. Mất khứu giác cũng có thể sau cú đánh vào chẩm. Một khi mất khứu giác do chấn thương xảy ra, nó thường vĩnh viễn; khoảng 10% bệnh nhân khá lên hoặc khỏi. Cảm giác ngủi bị đảo lộn có thể là một giai đoạn của quá trình khỏi bệnh.

Gãy khứu giác hoặc mất khứu giác có thể tiếp theo nhiễm virus và gọi là mất khứu giác sau virus. Trong trường hợp này biểu mô cảm giác của vùng khứu giác bị virus phá hủy và thay bằng biểu mô hô hấp và tế bào hình chén và mỏ seo. Mất khứu giác bẩm sinh, một loại kết hợp với khuyết tật duỗi dời thi-

(bội chứng Kallmann hoặc mất khứu giác bẩm sinh cùng với thiểu năng sinh dục) hiếm gặp nhưng là nguyên nhân quan trọng của mất hoặc giảm khứu giác. Mất khứu giác có thể xảy ra trong bệnh bạch tạng. Tế bào nhện cảm có nhưng kém khả năng kiến tạo, không có thể mi, hoặc không phóng chiếu lên trên các tế bào năng đỗ ở xung quanh.

U màng não ở vùng trán dưới là nguyên nhân tần số cao quan trọng nhất của mất khứu giác; hiếm khi xuất hiện khứu giác xảy ra với u mờ đệm thần kinh của thùy trán. Thỉnh thoảng u tuyến yên, u sô - hắc, u màng não trên yên, phình động mạch ở phần trước vòng Willis lan ra phía trước và phá hoại gây ra giật với hư ngủi chỉ rõ móc hòi hải mã bị liên lụy.

Khứu giác lệch lạc và loạn khứu giác, tri giác ngủi bị bóp méo theo chủ quan có thể xảy ra khi có bệnh ở trong mũi làm rối loạn ngủi một phần hoặc có thể là giai đoạn khởi mất khứu giác do nguyên nhân thần kinh. Hầu hết khứu giác lệch lạc là ngủi thùy các mũi, khó chịu hoặc hồi thổi, và có thể kèm theo vị giác méo mó. Loạn khứu giác cũng có thể là một triệu chứng ở bệnh nhân già có trầm cảm. Mọi thức



Hình 19-1. Thử nghiệm xác định ngủi.

Điểm cho một nhóm nam và nữ từ 5-99 tuổi cho thấy: —● Nữ (n = 1158); —□ Nam (n = 797); —△ Toàn bộ (n = 1955).

ăn đều có mùi hôi súc khó chịu (mùi thối). Thường có vị giác khó chịu.

Huống người thấy mùi mà không ai ngửi thấy. Thường xảy ra khi say rượu, trong đó thành thoảng hư giác ngửi kết hợp với các loại hư giác khác, và khi giật ngắn và rõ ràng liên quan với ý thức rối loạn và những yếu tố động kinh khác. Trong những trường hợp khác, hư giác ngửi thường có nghĩa một bệnh tâm trí. Có thể kể rất nhiều mùi, phần lớn là mùi thối. Một số bệnh nhân cảm thấy mùi như bốc lên từ người mình (nội tại), có người ngửi thấy ở bên ngoài (ngoại lai). Phần lớn kết hợp với cảm giác phản liệt hoặc bệnh trầm cảm.

#### ĐIỀU TRỊ

Chữa cho các bệnh nhân mất dần truyền khứu giác do viêm mũi dị ứng, viêm mũi, viêm xoang do vi khuẩn, polyp, tia sán và cấu trúc bất thường ở các xoang mũi có thể tiến hành hợp lý và có cơ chế thuận lợi. Xử lý dị ứng, chữa bằng thuốc kháng sinh, cortison tại chỗ hoặc có hệ thống, mổ cắt polyp mũi, lệch phần mũi, viêm xoang mạn tính tăng sản thường thường có hiệu quả phục hồi cảm giác ngửi.

Không có cách chữa nào có hiệu quả đối với mất thần kinh khứu giác. Rất may là thường khởi tự nhiên, chữa bằng kem và vitamin được khuyên dùng trong một số ca. Thiếu kẽm nặng có thể chắc chắn làm mất hoặc mèo mò cảm giác ngửi, song đó không phải là một vấn đề lâm sàng, trừ phi ở những vùng địa lý hôi súc giới hạn. Chữa bằng vitamin chủ yếu là vitamin A. Thoái hóa biểu mô kết hợp với thiếu vitamin A có thể gây mất khứu giác song thiếu vitamin A không phải là những vấn đề lâm sàng thông thường ở Mỹ. Không may là hiện nay chưa có cách chữa nào hữu hiệu đối với các rối loạn thần kinh cảm giác của cảm giác ngửi.

**VỊ GIÁC** Nhiều bệnh nhân mất cảm giác ngửi cũng than phiền mất vị giác. Khi thử nghiệm tâm - vị lý, hầu hết các bệnh nhân vẫn có nguồn vị giác bình thường. Rối loạn vị giác ít gặp hơn rất nhiều so với rối loạn cảm giác ngửi.

Tế bào nhận cảm giác nằm ở các chồi vị giác, những nhóm tế bào hình cầu xếp tiếp giáp như những đoạn quả cam, quýt ở trên mặt, chồi vị giác có lỗ, trong đó có các vi nhung mao của tế bào nhận cảm phóng chiếu vào. Chồi vị giác có bể ngoài giáp nhau dù khu trú ở đâu. Khác với hệ khứu giác, tế bào nhận cảm không phải là neuron đầu tiên.

Thay vào đó, các sợi thần kinh vị giác hợp lưu tiếp xúc với các tế bào nhận cảm vị giác riêng.

Vị giác thực hiện qua trung gian các DTK mặt, thiết hưu và phổ vị. Hộp vị giác có ít nhất 5 quần thể nhận cảm. Chồi vị giác nằm ở gai hình lá dọc theo rìa bên của lưỡi, ở trong gai hình nằm trên khắp lưỡi, ở gai xếp thành lúy nối chỗ nối họng và dây lưỡi nối vòm và hạ thiệt. Nhánh thừng màng nhĩ của DTK mặt phục vụ vị giác ở bờ bên của lưỡi, trong khi nhánh thạch sùng lòn của DTK mặt mang các hợp lưu vị giác từ lưỡi lưỡi và vòm. Nhánh lưỡi của DTK thiệt - hầu phục vụ vị giác từ gai xếp thành lúy, và nhánh trong của DTK thạch sùng trên của DTK phế vị chứa các hợp lưu vị giác từ hạ thiệt.

Những liên hệ trung ương của DTK tận cùng ở thần não, trong các nhân của bộ đòn đốc. Các thô của thừng màng nhĩ và các dây thần kinh nuôi sống lòn di vào phần não của nhân. Các thô thiệt bao vị giác di vào giữa, và các thô thần kinh thanh quản trên di vào phần dưới của nhân. Đường dẫn truyền trung ương từ nhân của bộ đòn đốc phóng chiếu vào nhân cánh tay cùng bên của cầu não. Hai đường dẫn truyền đồng qui phóng chiếu từ nhân cánh tay. Một đường di lên tới nơi tiếp nối vị giác ở đồi thị lunge, các synap và tiếp tục di lên vỏ não của thùy dân. Cũng có dấu hiệu đường dẫn truyền trực tiếp từ nhân cánh tay tới vỏ não. (Khứu giác và vị giác là đặc nhất trong các hệ cảm giác, chỉ có một số sợi bỏ qua đồi thị). Đường dẫn truyền kia từ nhân cánh tay di lên não trước bụng kế cả dưới đồi thị bên, chất không tên, nhân trung ương của hạnh nhân và thê vận tần cùng.

Các chất nếm đặt tới các tế bào nhận cảm thông qua lỗ vị giác. Người ta thừa nhận có bốn lớp vị giác: ngọt, mặn, chua và đắng. Những sợi vị giác hợp lưu riêng biệt gần như luôn luôn đáp ứng một số hóa chất khác nhau. Các mẫu đáp ứng của các axon vị giác hợp lưu có thể gộp lại thành những lớp dựa trên các kích thích hóa học gây ra đáp ứng rộng nhất chảng hạn, với các neutron đáp ứng tốt nhất với sucroza kích thích tốt thứ hai luôn luôn là NaCl. Việc các sợi vị giác hợp lưu riêng biệt đáp ứng một số ion những hóa chất khác nhau đưa tới lý thuyết mẫu sợi chéo của ghi mã vị giác trong khi việc phân tích kích thích tốt nhất dẫn tới khái niệm các hợp lưu có tên. Các sợi có tên là quan trọng để xác định tính chất toàn bộ, song các mẫu sợi chéo trong loại kích thích tốt nhất, và có thể trong các loại, cần

thiết để phân biệt thuộc tính của các hóa chất. Chẳng hạn, vị ngọt có thể do các nơron sacroza tốt nhất mang, song sự phân biệt sacroza và frutoza cần phải so sánh hoạt động tương đối của các nơron sacroza tốt nhất, muối tối nhất và quinin tốt nhất. Cũng như với khứu giác và các hệ cảm giác khác, cường độ được số lượng hoạt động thần kinh ghi lại.

**RỐI LOẠN VỊ GIÁC.** Rối loạn vị giác gây ra bởi những bệnh ngắn cảm các chất nem không đến được các tế bào nhận cảm ở chồi vị giác (mất dẫn truyền), tổn thương tế bào nhận cảm (mất cảm giác) hoặc hư hại các dây thần kinh vị giác hợp lưu và đường dẫn truyền vị giác trung tâm (mất thần kinh).

*Mất dẫn truyền vị giác* là do chứng khô miệng có nhiều nguyên nhân, kể cả hội chứng Sjögren, ngộ độc tam tri nồng, và vi khuẩn tụ lại ở lỗ vị giác. Môi trường nước bọt của các nhân cảm là quan trọng đối với những nguyên nhân khác nhau làm mất vị giác.

*Mất vị giác cảm giác* gây ra bởi các bệnh viêm và thoái hóa ở xoang miệng, một số lỗ lỗ thuốc, nhất là những thủ ngón cảm thay đổi tế bào như các thuốc kháng thyroxin, các thuốc kháng tần sản, phóng xạ vào xoang miệng và hals, nhiễm virus, rối loạn nội tiết, tần sản, tuổi già.

*Mất thần kinh vị giác* xảy ra cùng với tần sản, chấn thương và các phẫu thuật làm tổn thương các dây vị giác hợp lưu. Chồi vị giác thoái hóa khi các dây hợp lưu vị giác bị cắt đứt song vẫn còn khi các dây cảm giác thần kinh hợp lưu được tách ra.

**BIỂU HIỆN LÂM SÀNG** về mặt tâm - vật lý, rối loạn vị giác có thể chia theo những thanh phiền của bệnh nhân hoặc những đo đặc cảm giác khách quan, thành:

*Mất vị giác* - không có khả năng nhận biết vị ngọt, mặn, đắng, hoặc chua.

*Mất vị giác một phần* - nhận biết một số vị, chủ không biết hết tất cả tính chất của cảm giác.

*Mất vị giác cự thể* - không có khả năng nhận biết vị của một số chất.

*Giam vị giác toàn bộ* - giảm nhạy cảm với mọi thứ mùi vị.

*Giam vị giác một phần* - giảm nhạy cảm với một vài mùi vị.

*Loạn vị giác* - tri giác méo mó về một mùi vị, nghĩa

là tri giác sai tính chất khi có mùi vị hoặc thấy mùi vị khi chẳng nếm một cái gì cả. Lần lộn giữa chua và đắng là thông thường và đôi khi có thể hiểu sai ngữ nghĩa. Thông thường, nó có cơ sở sinh lý hoặc sinh lý bệnh.

Có thể phân biệt giữa mất nhận biết mùi ở bệnh nhân mất khứu giác than phiền mất vị giác cũng như người bằng cách hỏi xem họ có nếm thấy vị ngọt trong nước xôda hay không, vị mặn trong vỏ khoai tây hay không...

Bệnh nhân than phiền mất vị giác nên đánh giá về mặt tâm-vật lý chức năng vị giác cộng với đánh giá chức năng khứu giác. Bước thứ nhất là thử vị giác trên ngưỡng toàn bộ miệng về tính chất, cường độ, sự dễ chịu với sacroza, acid citric, hydrochloric acid quinin và NaCl. Về định lượng vị giác, tìm ngưỡng bằng cách áp những dung dịch có chia độ lên gốc luống hoặc uống một hắp. Cuối cùng đánh giá toàn bộ trên ngưỡng để làm sáng tỏ thêm lời than phiền của bệnh nhân.

Thử vị giác bằng điện không có tính đặc hiệu, độ ứng nghiệm và độ tin cậy đầy đủ để đánh giá vị giác trên lâm sàng hiện nay.

Sinh thiết gai hình lá hoặc hình nấm để nghiên cứu mô học của chồi vị giác còn là thực nghiệm song có hóa hẹn để làm sáng tỏ việc phân loại các rối loạn vị giác.

#### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Cũng như với khứu giác, các phương pháp tâm-vật lý để phân biệt mất dẫn truyền, cảm giác và thần kinh vị giác chưa có sẵn để dùng. Một khi có dấu hiệu khách quan rối loạn vị giác, điều quan trọng là xác định, cũng như làm trong các suy giảm thần kinh khác, một chẩn đoán giải phẫu trước khi chẩn đoán nguyên nhân. Lịch sử của bệnh sẽ cung cấp những dấu mối quan trọng về nguyên nhân. Chẳng hạn, không có vị giác ở 2/3 trước luống kết hợp với liệt mặt chỉ rõ tổn thương ở gần điểm nối tiếp của thùng màng nhĩ với DTK mặt (gần tai trong).

#### ĐIỀU TRỊ

Chữa mất vị giác vẫn còn hạn chế. Một số bệnh nhân có rối loạn môi trường nước bọt có lợi khi dùng nước bọt nhân tạo. Chữa các nhiễm khuẩn hoặc nấm ở xoang miệng là thích hợp và có ích. Thời dùng các thuốc ảnh hưởng đến thay đổi tế bào thường là có ích nếu điều kiện toàn thân của bệnh nhân cho phép. Chữa bằng kẽm và vitamin đối với

mất vị giác được một vài người khuyên dùng, nhưng không có hiệu quả chắc chắn. Hiện chưa có cách chữa các rối loạn vị giác do cảm giác thần kinh.

**NGHE.** Nghe diễn ra bằng dẫn truyền của không khí và dẫn truyền của xương. Trong dẫn truyền không khí, sóng âm thanh đến tai bằng lỗ dẫn truyền trong không khí, vào ống tai ngoài, làm rung màng nhĩ, đến lượt nó lại làm rung xương búa, xương đe và xương hàn dập, chuyển động của bục các xương hàn dập làm thay đổi áp suất tai trong đồng thời dịch, gây ra sóng chuyển động đi vào màng đáy của ốc tai. Sóng chuyển động chuyển từ đáy lên đỉnh ốc tai. Các lồng của tế bào lồng của cơ quan Corti nằm ở màng đáy ẩn vào màng nóc và bị biến dạng vì sóng chuyển động. Mọi điểm di chuyển tối đa của màng đáy do tần số của âm thanh kích thích quyết định xảy ra với mỗi sóng chuyển động. Tần số âm cao gây ra di chuyển tối đa màng đáy, gần nút dây của ốc tai. Vì tần số của âm giảm, nên điểm di chuyển tối đa di lên đỉnh ốc tai. Nghe do dẫn truyền xương diễn ra khi nguồn âm thanh tiếp xúc với đầu đưa đến rung các xương của hộp sọ, kể cả xương thái dương gây ra sóng chuyển động ở màng đáy.

Biến dạng các lồng của tế bào lồng gây ra nhiều hiện tượng sinh điện. Micrô của ốc tai một đáp ứng thông thường luôn phản ứng với một cách đồng tần tần số và cường độ của âm, xảy ra khoảng 0,5ms trước tiềm năng tác động của DTK số 8. (DTK thính giác). Sự ẩn tàng này được coi là dấu hiệu giải phóng ra một chất dẫn truyền thần kinh chưa xác định được ở tế bào lồng và giữa hai mịt răng của DTK ốc tai. Mỗi nơ ron của DTK ốc tai có thể hoạt hóa theo tần số và cường độ cụ thể cho tế bào đó. Hiện tượng này về đặc điểm hoặc tần số tối đa xảy ra ở mỗi điểm của đường dẫn truyền thính giác trung ương; phù hợp hình tròn trên, dài cảm giác bên, dưới, thân gối giữa và vỏ não thính giác. Ở tần số thấp, các sợi thần kinh thính giác riêng biệt có thể đáp ứng ít nhiều đồng bộ với âm kích thích. Ở cường độ cao, xảy ra khóa pha cho nên các nơron quay lại đáp ứng với những pha đặc biệt của chu kỳ sóng âm thanh. Cường độ được ghi mã theo mức ụ hoạt động thần kinh ở những nơron riêng biệt, số nơron hoạt động và những nơ ron cụ thể được hoạt hóa.

**Rối loạn cảm giác nghe** Mất cảm giác nghe có thể là kết quả của những tổn thương của ống tai ngoài, tai giữa, tai trong hoặc đường dẫn truyền

thính giác trung ương. Tổn thương ở ống tai ngoài hoặc tai giữa gây mất dẫn truyền thính giác, còn tổn thương tai trong hoặc DTK số 8 làm mất cảm giác thần kinh nghe.

**Mất dẫn truyền nghe** là do dây tai làm tắc ống tai ngoài hoặc do bụi bặm và dị vật, sưng màng bọc ống tai, hẹp hoặc tần sán ở ống tai. Thủng màng nhĩ như trong viêm tai giữa mạn tính, đứt chuỗi xương nhỏ, như xảy ra khi hoại tử xương đe kéo dài trong chấn thương hoặc nhiễm khuẩn, cố định các xương con vỉ xo cung tai, chất dịch, sẹo hoặc tần sán ở tai giữa cũng làm mất dẫn truyền nghe. **Mất nghe cảm giác chủ yếu** do hư hại các tế bào lồng của cơ quan Corti do tiếng động mạnh quá, nhiễm virus, thuốc độc hại cho tai, gây xương thái dương, viêm màng não, xo cung ốc tai, hội chứng Meniere, và tuổi già. **Mất thần kinh nghe chủ yếu** do khối u gốc tiêu não như u thần kinh thính giác, song cũng có thể do bệnh tần sán, mạch máu, myelin hoặc thoái hóa, ảnh hưởng đến đường thính giác trung ương.

#### DÁNH GIÁ NGHE TRÊN LÂM SÀNG

Khám thực thể đánh giá ống tai ngoài và màng nhĩ. Nhìn xét cảm thận mũi - tị hầu và đường hô hấp trên là điều cần thiết phải làm. Dánh giá cảm thận các DTK khác. Mất dẫn truyền và cảm giác thần kinh nghe cần phân biệt bằng so sánh ngưỡng nghe bằng dẫn truyền không khí với ngưỡng do xương dẫn truyền. Thủ nghe bằng dẫn truyền không khí làm bằng cách đưa kích thích vào không khí. Dẫn truyền không khí bị ảnh hưởng của độ mở của ống tai ngoài, hiệu lực của tai giữa, và sự toàn vẹn của tai trong, DTK số 8 và đường dẫn truyền thính giác trung ương. Thủ nghe bằng dẫn truyền xương làm bằng cách để một cái máy lắc lư hoặc thân của một lâm thoa tiếp xúc với đầu. Nghe bằng dẫn truyền xương bỏ qua ống tai ngoài và tai giữa và thử sự toàn vẹn của tai trong, DTK số 8 và đường dẫn truyền thính giác trung ương. Nếu ngưỡng dẫn truyền không khí tăng và ngưỡng dẫn truyền xương bình thường, thì tổn thương làm mất nghe là ở ống tai ngoài hoặc tai giữa. Nếu cả hai ngưỡng dẫn truyền không khí và xương đều tăng, thì tổn thương là ở tai trong, DTK số 8 hoặc đường dẫn truyền thính giác trung ương. Tất nhiên mất dẫn truyền và thần kinh cảm giác có thể cùng tồn tại, khi đó cả ngưỡng dẫn truyền không khí và dẫn truyền xương đều tăng, song ngưỡng dẫn truyền không khí tăng

nhiều hơn.

Âm thoa Weber và Rinne được dùng để phân biệt mất thính giác dẫn truyền với mất thần kinh cảm giác. Làm thử nghiệm Weber bằng cách để tham thoa lên giữa đầu rồi hỏi bệnh nhân có nghe tiếng cá ở bên tai hay không, và tai nào nghe rõ, tai nào nghe kém hơn. Khi chỉ mất dẫn truyền một bên, thì bên tai bị bệnh nghe thấy, nếu mất một bên thần kinh của cảm giác nghe thì chỉ bên lành nghe thấy thôi. Thử nghiệm Rinne so sánh khả năng nghe dẫn truyền không khí với khả năng nghe dẫn truyền xương. Răng của âm thoa dễ ở gần lỗ ngoài của ống tai ngoài, còn thận thì dễ ở xương chẩm. Bảo bệnh nhân chỉ rõ tiếng động cao hơn ở dẫn truyền không khí hay ở dẫn truyền xương. Bình thường, nghe dẫn truyền không khí to hơn dẫn truyền xương. Khi mất dẫn truyền nghe, kích thích dẫn truyền xương nhận biết to hơn kích thích dẫn truyền không khí. Khi mất thần kinh cảm giác nghe, cả dẫn truyền không khí và xương đều giảm, song dẫn truyền kích thích không khí nghe to hơn, như là khi nghe bình thường. Kết hợp các thông tin của thử nghiệm Weber và thử nghiệm Rinne cho phép thử kết luận mất nghe do dẫn truyền hay là do mất thần kinh cảm giác.

**Đo thính lực:** Lượng hóa mất thính giác bằng một máy đo thính lực. Máy điện tử cho phép ghi lại những tần số cụ thể ở cường độ cụ thể của mỗi tai theo dẫn truyền không khí hoặc dẫn truyền xương. Làm thử nghiệm trong một buồng giảm âm và bộ tai không thử, thường thường với một phô rộng tiếng động làm sao cho các câu trả lời dựa trên trí giác của tai đang thử. Các tần số từ 250 - 8000 Hz thường dùng để làm test trên lâm sàng.

Các câu trả lời được đo bằng dexiben. Một dexiben (dB) bằng 10 lần logarithm của tỷ lệ thính lực của để đạt ngưỡng ở một người nghe bình thường. Một thính độ là độ thi về cường độ bằng dexiben ứng với tần số.

Mẫu đo thính lực của mất nghe thường có giá trị chẩn đoán; mất nghe do dẫn truyền thường thường có ngưỡng bằng nhau cao cho mỗi tần số. Mất dẫn truyền nghe với khôi to, thường thấy trong xuất tiết chất dịch ở tai giữa có ngưỡng cao hơn trong các tần số cao hơn. Mất dẫn truyền nghe với nhiều yếu tố cũng, như trong cổ định hực trong xơ cứng tai sớm, có ngưỡng cao với tần số thấp. Nói chung mất nghe do thần kinh cảm giác có chiều hướng tăng

ngưỡng cao hơn với mỗi tần số cao hơn. Một ngoại lệ lý thú trong sự khái quát này là mất nghe tiếng động gây nên, trong đó mức ở 4000 Hz cao hơn ở các tần số cao hơn, và trong hội chứng Ménière, đặc biệt khi bệnh ở các giai đoạn đầu, ngưỡng cao hơn ở tần số thấp so với tần số cao.

Đo thính lực lỗi nói mang lại những thông tin bổ sung quan trọng. Những *âm thất* là cường độ ở đó nhận biết tiếng nói như 1 tượng trưng có ý nghĩa, thu được bằng cách nói qua máy đo thính lực một từ gồm hai âm tiết với trọng âm như sau cho mỗi âm tiết. Cường độ mà bệnh nhân có thể nhắc lại đúng 50% từ là ngưỡng âm tiết và thường vào khoảng ngưỡng trung bình của tần số nói (500, 1000 và 2000 Hz). Một khi ngưỡng âm tiết đã được xác định, khả năng khu biệt thử bằng cách đưa các từ đơn âm (một âm tiết) ở 25 - 40 dB trên ngưỡng âm tiết. Một người nghe bình thường có thể nhắc lại đúng 90 - 100% các từ. Cũng vậy, những người mất dẫn truyền nghe cũng khu biệt rõ khi làm thử nghiệm. Một khác, những bệnh nhân mất nghe do thần kinh cảm giác không khu biệt được như là mất phản ứng ngoại biên các âm ở tai trong hoặc DTK số 8. Khi có tổn thương ở tai trong, việc khu biệt bị ảnh hưởng nhẹ, thường trong khoảng 50 đến 80% còn khi có tổn thương thần kinh, việc khu biệt bị ảnh hưởng nặng, thường từ 0 đến 50%.

Có thể làm thử nghiệm phân biệt với tần cường độ cao hơn 25 - 40 dB trên ngưỡng âm tiết để quyết định chức năng thực hiện cường độ. Mất khả năng khu biệt ở các cường độ cao gọi là tổn thương DTK số 8 hoặc đường dẫn truyền thính giác trung ương.

**Đo màng nhĩ** là do trễ kháng của tai giữa với âm thanh. Dựa micro và một nguồn âm vào ống tai với một đầu không khít. Mức âm thanh được hấp thu thông qua tai giữa hoặc được phản chiếu từ tai giữa được đo bằng micro. Khi mất dẫn truyền nghe, nhiều âm hơn được phản chiếu so với tai giữa bình thường. Áp lực của ống tai có thể tăng lên hoặc giảm xuống do áp suất không khí (khí quyển). Bình thường, tai giữa chịu ảnh hưởng nhiều nhất của áp suất khí quyển. Với áp suất âm ở tai giữa như khí tắc với Eustachia, điểm chiếu theo tối đa xảy ra với áp suất âm trong ống tai. Khi dây xương nhỏ bị đứt đoạn, không thu được điểm chiếu theo tối đa nào cả. Do màng nhĩ đặc biệt có ích để xác định và chẩn đoán tràn dịch tai giữa ở trẻ em.

Khi do màng nhĩ, âm 80 dB trên ngưỡng nghe làm co các cơ bục. Việc thay đổi chiều theo ở tai giữa cũng với co các cơ bục có thể phát hiện được. Có hay không các phản xạ thính giác là quan trọng để khu trú giải phẫu học của liệt DTK mặt. Có hay không có suy giảm các phản xạ thính giác cũng sẽ giúp phân biệt mất nghe do cảm giác với mất nghe do thần kinh. Khi mất nghe do thần kinh, phản xạ thính giác hoặc giảm cùng với thời gian.

Để đánh giá tình trạng của một bệnh nhân mất nghe. Việc đánh giá thính học tối thiểu bao gồm do ngưỡng dẫn truyền âm qua không khí và do xương, ngưỡng âm tiết, điểm khu biệt. Chức năng cường độ thực hiện, do màng nhĩ, các phản xạ thính giác, và các suy giảm phản xạ thính giác. Những thông tin này cung cấp việc đánh giá sàng lọc toàn diện toàn bộ hệ thống thính giác và cho phép quyết định có cần phân biệt tiếp mất nghe do cảm giác hay do thần kinh.

Thêm vào các thử nghiệm này, còn thử để bổ sung, chỉ số tăng nhạy cảm ngắn, giảm âm thanh. Do thính lực Bekesy và đáp ứng nghe khêu gợi của thần kinh giúp phân biệt mất nghe do cảm giác với mất nghe do thần kinh. Trong số này, đáp ứng nghe khêu gợi của thần kinh là nghiệm mạnh nhất để phân biệt vị trí của mất nghe do thần kinh cảm giác (xem chương 341). Khi đáp ứng lại âm, có thể ghi được 5 sóng khác nhau bằng máy tính, lấy trung bình từ các điện cực đặt trên da đầu. Sóng ít hoặc không có, sóng ẩn tăng khác thường, ẩn tăng khác thường giữa các sóng là dấu hiệu tổn thương DTK số 8 và thần kinh. Además, đáp ứng nghe khêu gợi của thần kinh còn giá trị trong những tình huống mà bệnh nhân không thể hoặc chủ động không muốn cho biết ngưỡng đăng tin cậy. Nó còn có ích để kiểm tra sự toàn vẹn của dây thần kinh thính giác và thần kinh trong thao tác và khi quyết định não đã chết.

#### DÁNH GIÁ LÂM SÀNG THAN PHIỀN MẤT NGHE

Khi đánh giá những bệnh nhân than phiền mất nghe những triệu chứng phối hợp như ù tai, chóng mặt, đau tai, chảy nước tai, nặng tai phải suy nghĩ cùng với lặp lại lịch sử tiến triển của suy giảm nghe. Bắt đầu đột ngột mất nghe ở một bên tai, có ù tai hay không có thể là nhiễm virus ở tai trong. Giảm nghe từ từ là thông thường trong xơ cứng tai, khởi u

Schwann của DTK thính giác hoặc hội chứng Menière... Trường hợp này, thường ù tai và chóng mặt tùng hồi. Có thể mất nghe khi có tổn thương làm mất myelin ở thần kinh. Mất nghe là dấu xác nhận của nhiều bệnh di truyền, có một vài bệnh bắt đầu từ khi đẻ ra, có bệnh khác xảy ra ở tuổi thơ hoặc người lớn (xem hội chứng Konigsmark).

Ù tai là tri giác âm khi không có âm trong môi trường. Nó có thể có tính chất vo vo, ò ò, hoặc rung rung, có thể đập (đồng thời với tim đập). Ù tai thường kết hợp với mất nghe do dẫn truyền hoặc thần kinh cảm giác. Người ta chưa hiểu rõ sinh lý bệnh của ù tai. Nguyên nhân thường phải quyết định bằng cách tìm nguyên nhân của mất nghe phối hợp. Ù tai có thể là dấu hiệu đầu tiên của một bệnh nặng như u Schwann thính giác. Ù tai đập cần phải đánh giá hệ mạch máu của đầu để loại trừ u mạch như tĩnh mạch hố, phình động mạch và các tổn thương làm hẹp tắc.

**CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT.** Nếu hết bệnh nhân mất nghe một bên hoặc không đổi xứng do dẫn truyền hoặc thần kinh cảm giác đều cần chụp cắt lớp CT xương thái dương. Bệnh nhân mất nghe do thần kinh cảm giác, nên được đánh giá hệ tiền đình bằng ghi điện rung giật nhãn cầu và thử nhiệt (xem chương 14).

#### DIỄU TRỊ

Hầu hết bệnh nhân mất dẫn truyền nghe đều có thể chữa bằng tái tạo tai giữa dùng các thủ tục như tạo hình màng nhĩ sau viêm tai giữa mạn tính và chấn thương, cắt xương bán đập khi xơ cứng tai. Ống nối màng nhĩ cho phép phục hồi nhanh nghe bình thường ở trẻ em và người lớn có tràn dịch ở tai giữa. Thiết bị trợ thính có hiệu lực và bệnh nhân chịu được khi mất nghe do dẫn truyền. Bệnh nhân mất nghe nhẹ, vừa và nặng do thần kinh cảm giác thường thường được phục hồi bằng thiết bị trợ thính qui mô và cường độ khác nhau. Điều sâu có thể có chứa bằng ghép ốc tai.

Chùa ù tai đặc biệt rắc rối. Tần số và cường độ ù tai có thể làm giảm nhẹ ù tai bằng âm nhạc cơ bản. Thiết bị nghe cũng có ích để làm mất ù tai, như máy làm mất ù tai, thiết bị cung cấp âm cho tai hay hơn là nghe tiếng ù tai. Dùng máy làm mất ù tai sau đó thường kèm theo nhiều giờ ức chế ù tai.

## 20. CHU KỲ NGỦ THỨC VÀ NHỮNG RỐI LOẠN GIẤC NGỦ

Những tính cách bù ngoài của giấc ngủ - tĩnh thư động, bất động tương đối và giảm nhạy cảm với những kích thích bù ngoài - che dấu một hoạt động có tổ chức của não, vừa phục tạp vừa đa dạng. Những đặc điểm hoạt động và những liên quan vào ra của các hệ sinh lý thay đổi đột ngột từ lúc thức sang lúc ngủ, và nhiều hệ đang hoạt động bình thường ban ngày, có thể mồi bù ban đêm. Bệnh lý giấc ngủ có thể đơn giản chỉ là một đêm ngủ không ngon, nhưng cũng có thể cải trang thành những triệu chứng đánh lừa hướng như nhức đầu, ngủ lịm hoặc công việc ban ngày không đạt yêu cầu. Tất cả những than phiền đó phải được thầy thuốc theo dõi và nghiên cứu, không nên bỏ qua hoặc dùng thuốc xoa bó.

Độ dài và chiều sâu của giấc ngủ khác nhau rất nhiều giữa những người khỏe mạnh. Tổng thời gian ngủ trung bình là 7,5 giờ, và biến thiên từ 4 đến 10 giờ ở từng người, thời gian và cấu trúc giấc ngủ cũng biến đổi theo tuổi, nhiều nhất ở trẻ thơ, giảm xuống bằng ở người lớn sau khi đã trưởng thành, và rút ngắn nữa ở tuổi già. Do đó "ngủ bao nhiêu là đủ" chỉ nên xét theo kinh nghiệm. Giấc ngủ phải vừa **hiệu suất** tức là thúc đẩy ban đêm và là buồn ngủ ban ngày, lại vừa **hiệu quả** nghĩa là hoạt động tốt ban ngày.

**GIAI ĐOẠN VÀ CHU KỲ GIẤC NGỦ** Da ký giấc ngủ, tức là ghi liên tục sóng não (điện não đồ - DND), hoạt động điện cơ (điện cơ đồ - DCD), và chuyển động mắt (điện mắt đồ - DMD), đồng thời với do tần số thở, huyết áp, và tần số tim, để cung cấp những thông tin quan trọng về các kiểu ngủ bình thường và những giải đáp về những rối loạn giấc ngủ. Trong những nghiên cứu này, điện cực DND được buộc vào sọ, DMD vào da ở dưới ngoài hai mắt, và DCD vào da trên cổ cầm.

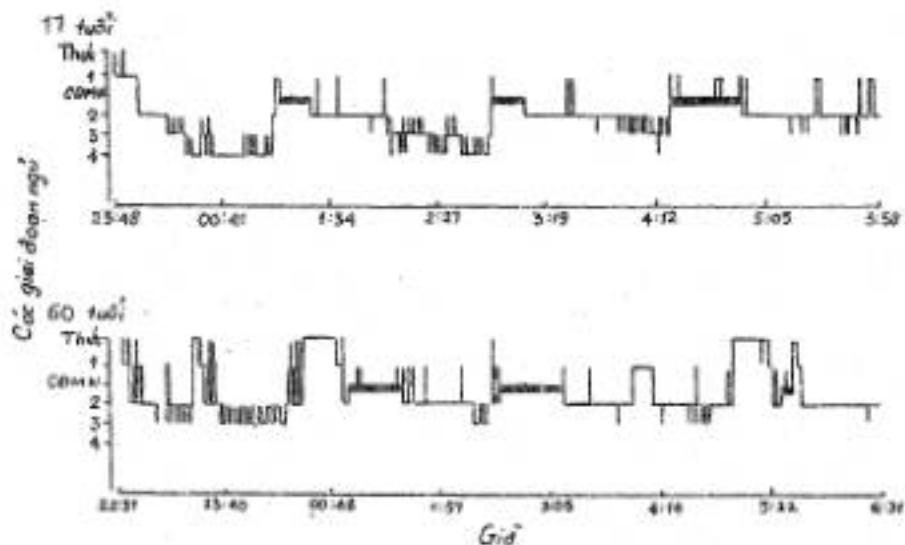
Đặc trưng DND lúc thức, nhâm mô, là một nhịp alpha sâu, hình sin 8 - 12 Hz, kết hợp với hoạt động nhanh (beta) điện thế thấp, tần số 13 - 22 Hz. DCD thấy hoạt động trương lực biên độ lớn. Người ta phân định hai trạng thái ngủ, ngủ có chuyển động mắt không nhanh (CDMKN) và ngủ có chuyển

động mắt nhanh (CDMN). Giấc ngủ có CDMKN được chia làm bốn giai đoạn. Giai đoạn I có hoạt động DND điện thế thấp, tần số hỗn hợp, kèm theo chuyển động mắt chậm ghi được trên DMD. DCD có những phỏng điện liên tục biên độ lớn, thấp hơn lúc thức. Giai đoạn II có DND điện thế thấp vừa, xen kẽ với những sóng điện ngắn, toàn bộ, điện thế cao (phức hợp K), sóng định đều, và những sóng điện biên độ thấp và trung bình từ 12 đến 15 Hz ("que" ngủ). Giai đoạn III có hoạt động nền biên độ cao sóng chậm theta (5 - 7 Hz) và delta (1 - 3 Hz), cùng với các phức hợp K và "que" ngủ. Hoạt động điện thế cao và sóng chậm đó gấp ở 20 - 50% của đồ thị. "Que" ngủ hiếm thấy những dòng điện thấp của nó tồn tại trong mỗi giai đoạn của giấc ngủ có CDMKN. Chuyển động mắt ít gặp hoặc không gặp trong giai đoạn III và IV. Giấc ngủ delta là giai đoạn sâu nhất (nguồng đánh thức cao nhất) của ngủ CDMKN.

Sự chuyển tiếp sang giấc ngủ có CDMN gồm thay đổi DND sang hoạt động hạ thế, tần số cao (6 - 22 Hz), giống như lúc thức hoặc ngủ giai đoạn I. Người ta cũng hay gặp những sóng hình tam giác (sóng răng cửa), cao vừa, 3 - 5 Hz. DMD có những chuỗi chuyển động mắt liên hợp nhanh. Hoạt động DCD mắt hals hay giảm nhiều do tổ chức lai ở thân não ức chế xuống các nơron vận động. Những phản xạ gần như cũng mất. Khi thức dậy từ giấc ngủ có CDMN, người ta thường nhớ lại những cơn mộng linh hoạt và có tính ảo giác, những hiện tượng nhớ lại đó không phải chỉ giai đoạn này mới có.

Giấc ngủ có CDMN xen kẽ với CDMKN trong khoảng 90 - 100 phút, thời gian đầu của CDMN thường đến 90 - 100 phút sau khi bắt đầu ngủ. Diễn biến dày dặn qua các giai đoạn I, II, III, và IV của CDMKN xảy đến ngay sau bắt đầu ngủ (hình 20 - 1). Sau đó, diễn biến ngược lại qua các giai đoạn IV, III, và II, và CDMN xuất hiện. Một đêm ngủ bình thường gồm ba đến năm chu kỳ xen kẽ như vậy, đặc điểm là càng về sau, những thời kỳ CDMN càng dài và càng nhiều. Giai đoạn III và IV chiếm chủ yếu trong 1/3 đầu của giấc ngủ. Giai đoạn I thường chiếm 5 - 10% của toàn bộ giấc ngủ, giai đoạn II khoảng 50% giai đoạn III - 15%, giai đoạn IV - 10% và CDMN khoảng 20%.

Mặc dù giấc ngủ CDMKN và CDMN được xác định bằng điện kỹ, chúng được coi là **giai đoạn** do một tập hợp sự kiện sinh lý. Huyết áp, tần số tim và tho-



Hình 20-1. Ghi bốn giai đoạn của ngủ CDMKN và ngủ CDMN trong suốt một đêm ngủ của một người trẻ (nhà trên) và già (nhà dưới). Ở người già, sóng delta giảm và hay thức giấc. Số đồ này của phòng theo dõi rối loạn ngủ - thức, bệnh viện tổng hợp Massachusetts.

giảm qua các giai đoạn của ngủ CDMKN, và biến động lớn trong ngủ CDMN. Trong ngủ CDMN, đường vật cung cấp lớn, điều nhiệt mất, và đáp ứng thở với  $\text{CO}_2$  giảm. Một số chức năng nội tiết hay nhất thời kết hợp với ngủ. Tiết hormone tăng trưởng lên nhiều trong 2 giờ đầu của ngủ, tức đó nhiều khi, nhưng không nhất thiết, đi với giai đoạn III và IV. Tiết ACTH - cortisol tăng từng đợt trong nửa sau của đêm ngủ. Tiết prolactin ở nam và nữ cũng tăng trong đêm, nhất là ngay sau khi bắt đầu ngủ. Tiết LH tăng trong giấc ngủ gấp trong dậy thì của nam và nữ.

**SINH HỌC THẦN KINH CỦA NGỦ** Mặc dù người ta đưa ra nhiều thuyết, chức năng của ngủ vẫn chưa rõ. Trả lời câu hỏi này có vẻ cũng khó và rắc rối như tìm "chức năng" của thức. Nói lên khái niệm rằng ngủ CDMKN có vai trò bồi phụ hồi phục não đó cho não, mặc dù bản chất, mục đích hoặc sự cần thiết của sự "ngủ" như vậy không được rõ ràng. Ngủ CDMN, với hoạt động thần kinh mạnh mẽ không

phù thuộc vào đâu vào cảm giác và không ăn khớp với dấu ra vận động, hình như đóng một vai trò không rõ ràng về sự trẻ hóa, cần thiết cho hoạt động của vỏ não trong lúc thức.

Một trọng tâm của nghiên cứu về giấc ngủ ngày nay là tìm ra nơi nào có những cơ chế nào đưa đến những chu kỳ CDMKN và CDMN. Có liên quan đặc biệt là mồi cầu não và những chất dẫn truyền thần kinh norepinephrine, serotonin và acetylcholin ở trong nhân lục (locus caeruleus), nhân lùng đường gills (dorsal raphe nucleus) và vùng mồi tế bào không rõ. Trong quá trình phát triển, một cơ chế thần kinh khác được chín mùi để cung cấp và thu gọn những chu kỳ đó vào ban đêm thôi. Một thành phần quan trọng của cơ chế "ngày đêm" này là nằm trên giao thoa thị của hạ đồi trước. Sự kết hợp của những cơ chế đó còn chưa được biết rõ, nhưng cũng là kích thích việc xác định những chất gây ngủ nội sinh. Nghiên cứu này còn đang sơ khai, nhưng người ta đã tách ra được những peptid có vẻ gây ngủ từ

dịch có thể những con vật mất ngủ và đang ngủ. Một cách tiếp cận để hiểu để đánh giá chức năng của ngủ là ngăn trở giấc ngủ và tìm xem hại ra sao. Người lớn khỏe mạnh có thể chịu đựng 10 ngày không ngủ hoặc hơn nữa, mà không tổn hại sức khỏe. Tiến hành những nhiệm vụ đơn giản, có hướng dẫn, ngắn hạn, không bị ảnh hưởng. Không có chứng có nào rằng ngủ riêng ngủ CDMN đưa đến tình trạng thất thường hoặc loạn tâm thần. Mất ngủ kéo dài đưa đến mệt mỏi, dễ cảm, khó chú ý, và lý luận kém. Các nhiệm vụ hoàn thành kém, có lẽ do những giấc ngủ ngắn thường qua ngoài ý muốn. Để minh họa thất bại và khó khăn trong nghiên cứu này, có câu đùa: hậu quả chính của không cho ngủ là làm cho người ta buồn ngủ.

**NHỮNG RỐI LOẠN VỀ NGỦ:** Những rối loạn này hay gặp. Ở Hoa Kỳ, 8 - 15% người lớn than phiền luôn về kéo dài về chất lượng và số lượng giấc ngủ. 3 - 11% người lớn dùng thuốc an thần - gây ngủ, và tỷ lệ này tăng cùng với tuổi. Rối loạn ngủ xảy ra ở hầu hết tuổi nào. Vài loại đặc trưng cho nhóm tuổi, như dài đêm, hoảng sợ đêm và mộng du hay gặp ở trẻ con và thiếu niên, và mất ngủ và tăng ngủ ở tuổi trung niên và già. Vài loại khác như hội chứng ngủ kích phát mất trường lực, có thể bắt đầu ở tuổi thơ và kéo dài suốt đời.

Cách xếp loại rối loạn ngủ còn đang diễn biến. Giữa đây, một ban của Liên hiệp các Trung tâm nghiên cứu rối loạn ngủ đề nghị một xếp loại dựa chính vào bệnh cảnh lâm sàng (xem bảng 20 - 1 và mô tả trong trích dẫn của Haury và Weitzman).

Bảng 20 - 1 Xếp loại những rối loạn về ngủ

*I. Mất ngủ: Rối loạn về khởi động và duy trì giấc ngủ*

- A. Tâm sinh lý - theo hoàn cảnh hay kéo dài
- B. Kết hợp với bệnh tâm thần, nhất là rối loạn cảm xúc
- C. Liên quan với thuốc và rượu
  - 1. Quen hoặc cai thuốc làm suy yếu hệ TKTU
  - 2. Dùng kéo dài thuốc kích thích hệ TKTU
  - 3. Dùng kéo dài hoặc cai thuốc khác
  - 4. Nghiện rượu
- D. Kết hợp rối loạn ngủ do thở
  - 1. Hội chứng ngừng thở khi ngủ

2. Hội chứng giảm thông khí phế nang

- E. Kết hợp với giật rung cơ khi ngủ và "chân bắt rứt"
- F. Các loại khác - nguyên nhân khác do thuốc, độc chất, môi trường

*II. Tăng ngủ: Rối loạn kiểu buôn ngủ quá mức*

- A. Tâm sinh lý - theo hoàn cảnh hay kéo dài
- B. Kết hợp với bệnh tâm thần, nhất là rối loạn cảm xúc
- C. Kết hợp với thuốc và rượu
- D. Kết hợp với loạn ngủ do thở (như trên)
- E. Ngủ kích phát - mất trường lực
- F. Các loại khác - nguyên nhân khác do thuốc, độc chất, môi trường hoặc vô căn

*III. Rối loạn giờ ngủ - thức*

- A. Thoảng qua - lệch giờ do di máy bay, đổi ca làm việc
- B. Kéo dài

- 1. Hội chứng pha ngủ lùi lại
- 2. Hội chứng pha ngủ tiến lên
- 3. Hội chứng ngủ - thức không theo 24 giờ

*IV. Tình trạng cận giấc ngủ (Parasomnia): Rối loạn về ngủ, giải đoạn ngủ hoặc thức một phần*

- A. Dị khỉ ngủ
- B. Hoảng sợ lúc ngủ và cơn ác mộng
- C. Dài nằm
- D. Cơn động kinh đêm
- E. Những rối loạn do ngủ khác

**Mất ngủ:** Người ta dùng từ này để chỉ sự giảm sút về thời gian, độ sâu hoặc hiệu quả phục hồi của ngủ. Nó có thể là bệnh nguyên phát, hoặc biểu hiện thứ phát của bệnh tâm thần, lo lắng, dùng thuốc hoặc bệnh khác. Nó có thể kết hợp với bệnh khác vắng giấc ngủ như ngừng thở khi ngủ.

Muốn hiểu nguyên nhân mất ngủ, phải hỏi bệnh ký về dữ kiện rối loạn giấc ngủ do bệnh nhân ghi. Những nhận xét của người ngủ gần về ngày, thức giấc có thể gợi chẩn đoán chính xác hơn. Hội bệnh có thể xác định xem giấc ngủ có bị rối loạn vì giờ giấc thay đổi, bị đánh thức nhiều lần, ngủ trưa, ăn ảo hoặc mộng quá ban đêm, tự động dùng thuốc mua ở hàng, rượu, thuốc lá, cà phê... Cách thức rối

loan ngủ cũng có thể cho hướng chẩn đoán, khó bắt đầu ngủ hoặc thức giấc 2 - 3 giờ sau có thể do thuốc, rượu, bệnh gây đau hay gây yếu, những bệnh nhân ngủ được ngay và ngủ tốt gần hết đêm, nhưng tinh giác quá sớm phần nhiều là những người bị trầm cảm, lo lắng, hoặc già.

**MẤT NGỦ TÂM SINH LÝ** những mất ngủ do "tinh huống" kéo dài dưới 3 tuần, thường do xúc cảm. Triệu chứng gồm khó bắt đầu ngủ, hay tinh giác, hoặc sáng dậy sớm kéo dài, mỗi cái đó đều gây cảm giác mệt và dễ cáu. Những triệu chứng đó có thể kéo dài hoặc nặng thêm vì lo nghĩ về mất ngủ. Nằm thức lo lắng ban đêm và bức dọc vì ngủ không được, những bệnh nhân này hay uất lượng 1- 2 giờ mất ngủ thành 3 - 4 giờ. Họ có thể không có vẻ lo lắng hay trầm cảm.

Benzodiazepin là những thuốc ngủ tốt để điều trị ngắn ngày. Nhưng dùng dài ngày (quá 30 ngày) chưa chắc đã hiệu quả. Flurazepam, 15 - 60 mg trước khi đi ngủ là thuốc ngủ hay được kê đơn nhất ở Hoa Kỳ. Những thuốc an thần xưa hơn là cloral hydrat và barbituric, nhưng ngừng thuốc thì khó chịu. L-Tryptophan, 1 - 5 g, đã được vài tác giả đưa ra, nhưng hiệu quả chưa được chứng minh chắc chắn.

Đúng rộng rãi benzodiazepin làm an thần ban đêm, nay rắc rối thêm vì thấy vài thuốc tinh không tốt. Một là, chúng gây nghiện nhẹ và tương tác với nhau và với rượu. Hai là, mất ngủ có thể lại trỗi lên do quen thuốc hoặc do ngừng thuốc (xem dưới). Ba là, những tinh chất chuyển hóa hoạt động của flurazepam và vài benzodiazepin khác có tác dụng sinh học kéo dài 36 - 48 giờ (hoặc dài hơn nữa ở người già).

Khi mất ngủ tâm sinh lý thành mạn tính, chỉ dùng thuốc không ít khi đủ. Vòng luẩn quẩn là bệnh nhân tinh túc lúc lén giấu, và càng sợ mất ngủ lại càng khó ngủ. Đó là một trong những khó khăn nhất của điều trị ngoại trú, và đòi hỏi phải kết hợp các phương pháp tâm lý và hành vi với thuốc ngủ.

#### **MẤT NGỦ KẾT HỢP VỚI NHỮNG RỐI LOẠN TÂM THẦN CẢM XÚC**

Những bất thường về ngủ trong các rối loạn tinh cảm là mâu mạn tinh khả năng duy trì giấc ngủ trong thời gian dự kiến. Bệnh nhân than trăn trọc kéo dài ban đêm và cảm giác mệt mỏi, thở ồ ban ngày. Ngoài ra, còn hay tinh giác đêm, không ngủ say

được, và dậy sớm buổi sáng.

Người ta chia những rối loạn cảm ra xác thành cảm lòn và bệnh hai cực (hung cảm - trầm cảm) (xem chương 360). Đặc điểm của rối loạn ngủ trong trầm cảm một cực là thức giấc luân với thời gian CDMN rút ngắn (thời gian từ lúc bắt đầu ngủ đến thời kỳ đầu của ngủ CDMN) và giảm giai đoạn III và IV. Bệnh nhân có trầm cảm hai cực cũng có những nét da dờ ngủ như thế, nhưng hay buồn ngủ ngày qua ngày (chớp mắt) và có thời kỳ ngủ dài ban đêm. Trong những thời kỳ giảm hung cảm, có thể mất ngủ hoàn toàn hoặc một phần, kéo dài nhiều ngày. Điều trị nhằm vào rối loạn tâm thần cơ bản, có thể gồm thuốc chống trầm cảm tricyclic ban đêm, hoặc ức chế monoamin oxydaza. Nhiều cách điều trị mới bệnh trầm cảm không dùng thuốc đang được nghiên cứu, như sắp xếp thời gian ngủ trong 24 giờ. Làm mồi giấc ngủ CDMN hoặc đưa dần giờ đi ngủ sớm lên, có thể đảo ngược pha trầm cảm của bệnh hai cực.

**MẤT NGỦ KẾT HỢP VỚI THUỐC VÀ RUỘU**  
Có nhiều tư liệu về dùng rộng rãi và lạm dụng những thuốc làm suy yếu hệ thần kinh trung ương (thuốc ngủ và an thần, uống rượu lúc đi ngủ), từ đó có thể gây hội chứng mất ngủ. Dùng liên tục gây quen thuốc, và tác dụng gây ngủ không còn, bệnh nhân và thầy thuốc có xu hướng tăng liều. Những triệu chứng rối loạn ngủ đặc hiệu do bỏ thuốc một phần xảy đến, mặc dù vẫn dùng thuốc. Hiện tượng thức giấc sáng sớm không được đánh giá đúng, và người ta lại tăng liều thêm ở những bệnh nhân dùng thuốc ngủ đều đặn kéo dài hay có những tinh giác dài quá 5 phút, nhất là mửa sau của đêm. Những giai đoạn III và IV và ngủ CDMN giảm, và ranh giới giữa các giai đoạn kém rõ.

Những nhận xét này chứng tỏ có rối loạn nặng về giấc ngủ.

Sau khi bỏ thuốc nhanh và đột ngột thuốc ngủ dùng lâu ngày liều cao, tỷ lệ phản trắc ngủ CDMN tăng nhiều. Những vận động chu kỳ liên quan đến ngủ (giật rung cơ đêm) cũng có thể thấy trong khi cai. Thêm nữa, những triệu chứng ban ngày xuất hiện, như bứt rứt, cău kinh, đau cơ, và những ca nặng có triệu chứng cai nghiêm như lá lắn, ảo giác, co giật động kinh. Những biến chứng này hay gặp nhất khi cai thuốc nhóm barbituric và glutethimidin, nhưng cũng có thể gặp với benzodiazepin. Ở những bệnh nhân dùng liều cao lâu ngày nhiều thuốc ngủ, cai

phải từ từ và có thay thuốc theo dõi. Như vậy, nhiều bệnh nhân thấy đỡ nhiều về kiểu ngủ cả khách quan lẫn chủ quan, mặc dù họ không ngủ được hoàn toàn bình thường.

**Uống rượu nhiều và kéo dài gây rối loạn ngủ ngáy.** Thời gian ngủ CDMN bị rút ngắn, và đêm hay thức giấc. Cai rượu đột ngột ở người nghiên rượu đưa đến kéo dài thời gian đợi ngủ, giảm ngủ CDMN, và tăng ngủ CDMN. Nếu nặng, hội chứng mè sáng rượu cấp có thể đến. Ở người hiện đang cai, những kiểu ngủ bệnh lý có thể kéo dài nhiều tuần, tuy phần nhiều trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

**MẤT NGỦ KẾT HỢP VỚI RUNG GIẬT CÓ LIÊN QUAN ĐẾN NGỦ.** Ở vài bệnh nhân mất ngủ nguyên phát và ở nhiều người mất ngủ dạng khác, những động tác chu kỳ khi ngủ (DTCKKN) xảy đều, thường trong ngủ CDMN. Đó là những gấp mề bàn chân và ngón cái, đôi khi gấp gối và háng, rập khuôn nhiều lần. Những động tác đó diễn cù mỗi 20 - 30 phút một lần, và kéo dài mỗi lần 2 giây. Cần phân biệt với "giật mình đêm", khi bắt đầu ngủ, ghi chép giấc ngủ cho thấy DTCKKN xảy đều trong nhiều kiểu rối loạn ngủ ở trung niên, như ngủ kịch phát - giảm trương lực, ngừng thở khi ngủ, và mất ngủ do nghiên thuốc. Nhiều triệu chứng khác đó có thể thử phát do rối loạn ngủ - thức kéo dài hơn là nguyên phát. Mặc dù cơ chế sinh lý thần kinh của DTCKKN chưa được rõ, dùng clonazepam liều 1 mg lúc đi ngủ, có thể kết quả khảm tồn.

Trong **hội chứng chân bắt rít**, người bệnh có cảm giác buộc phải cử động chân, thường lúc ngủ hoặc nằm xuống, nhất là trước khi ngủ. Cảm giác khó chịu trong tiếp chân, cử động, tập, di tay thi thoảng. Triệu chứng này xuất hiện lúc bắt đầu ngủ, và có thể trở lại ban đêm. Thông thường buổi sáng, triệu chứng này giảm đi, và bệnh nhân có thể ngủ được. Nghiên cứu bằng da ký cho thấy hao giờ hội chứng chân bắt rít cũng có DTCKKN.

**NHỮNG NGUYỄN NHÂN KHÁC CỦA MẤT NGỦ.** Trong ngừng thở hoặc giảm thở khi ngủ, nhất là thể không tắc, bệnh nhân hay thức giấc ban đêm và thay ngủ không đầy giấc (xem dưới). Ngủ kém có thể gặp ở những người có bệnh suy nhược hoặc đau đớn, khi các cơ giãn lại càng đau và bắt rát hơn. Nhiều bệnh nội khoa như khó thở kịch phát ban đêm, hen đêm và các bệnh khớp hoặc tiêu hóa, đều có thể gây mất ngủ.

**Tăng ngủ.** Đặc điểm là buồn ngủ không đúng lúc, bệnh nhân ngủ lúc cần phải thức. Bệnh nhân than buồn ngủ không cuồng được ban ngày, kèm tập

trung tư tưởng, ngáp nhiều, và tăng thời gian ngủ 24 giờ. Buồn ngủ nhiều không nên lấn lộp với tự minh nhìn ngủ và với những triệu chứng ngủ lịm, mệt mỏi, lãnh đậm thường có trong lo lắng hoặc trầm cảm.

Bảng 20-1 xếp loại những bệnh kiểu ngủ gà quá nhiều. Trong thực tiễn lâm sàng, hai bệnh chính chiếm 80% tăng ngủ, là giảm thở do ngủ, và hội chứng ngủ kịch phát mất trương lực.

**GIẢM THỞ DO NGỦ (HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ KHI NGỦ - TĂNG NGỦ).** Bệnh nhân thường than buồn ngủ ngày quá đáng. Thêm vào đó, những triệu chứng gây rối ban đêm gồm ngày từng lúc thi hít vào, xen với những thời kỳ ngừng thở từ 10 đến 120 giây. Mỗi chu kỳ bắt đầu bằng ngày tăng dần trong 20 - 60 giây, lên đến thở rất to. Tỉnh giấc ngắn, rồi đến ngừng thở lâu hoặc chừng. Nhiều ca nặng, có thể ngừng thở trên 500 lần một đêm. Nhiều khi bệnh nhân nói khi ngủ, và sáng dậy thấy mệt, còn buồn ngủ, nhức đầu. Da kỹ ngủ cho thấy những chu kỳ ngừng thở có thể dẫn đến giảm bão hòa oxy (nhiều khi dưới 50% bão hòa), đôi khi tim chậm xen kẽ với tim nhanh và loạn nhịp. Nhiều giai đoạn III và IV của CDMN bị giảm đi.

Tỷ lệ nam và nữ mắc hội chứng này là 20/1, và tuổi ở vào khoảng 40 đến 60. Khoảng 2/3 bệnh nhân bị béo, tăng cân nhanh có thể dày nhanh hoặc làm nặng thêm. Có thể thấy đồng thời tăng huyết áp và dấu hiệu suy tim phổi.

Trong ngừng thở tắc, không có luồng khí mặc dù cổ gang thở. Nội soi trực tiếp đường khí lúc ngừng thở cho thấy vị trí tắc ở họng miệng, nối cổ vùng máng hầu - hầu. Tắc nghẽn là do những thành bên của họng khép lại và do gốc lưỡi đưa ra sau. Hẹp đường khí trên có thể do to hạn nhân hoặc V.A, dị ứng hàn, hoặc biến đổi mô mềm của họng trong bệnh to cực và phù nề. Ngừng thở cũng có thể do ngừng động tác hô hấp (ngừng thở trung ương hoặc không tắc). Nhiều bệnh thần kinh - cơ gây yếu cơ thở cũng gặp trong trường hợp này. Ngừng thở không tắc ban đầu có thể di đến tắc (ngừng thở hỗn hợp). Giảm bão hòa oxy và tĩnh giấc còn có thể gặp trong nhiều rối loạn thở khác như giảm thở và tắc một phần. Mỗi kiểu đó có thể gặp trong từng bệnh nhân.

Điều trị phải bắt đầu bằng làm ghy, nhưng nhiều người cần mở khí quản để đường thở được thông thoáng ngủ. Điều trị khác do những thể nhẹ hơn gồm thuốc chống trầm cảm ba vòng (thí dụ protriptylin Hcf), progesteron uống, và áp lực đường khí dương

qua mũi liên tục.

**NGỦ KỊCH PHÁT - MẤT TRƯỞNG LỰC** Đặc điểm của hội chứng này là tái phát những đợt buồn ngủ ban ngày không cưỡng được, cùng với những biểu hiện dị thường của ngủ có CDMN. Những cơn ngủ xuất hiện có vẻ bình thường, có đặc điểm là ngắn (khoảng 15 phút) và thường do buồn chán, nhưng cũng có thể xảy ra lúc không thích hợp như khi giao hợp, chơi thể thao, hoặc lái ô tô. Thường bệnh nhân thức dậy tinh táo, và có một thời kỳ trống mệt mỏi dài sau giấc ngủ. Giữa các cơn, bệnh nhân buồn ngủ và khó chịu, hành vi lúc thức có thể có tính tự động và xen vào những cơn ngủ rất ngắn. Điều này có thể do được bằng thử nghiệm gây ngủ nhiều dạng. Giác ngủ đêm cũng hay bị tinh giác nhiều. Khoảng 80% trường hợp có tiền sử *mất trưởng lực*, với những cơn ngắn, đột ngột mất trưởng lực có mà tri giác vẫn còn. Mất trưởng lực thường sau xác định như cười to, cău, sợ, hoặc kinh ngạc. Khi nặng nhất, con đưa đến liệt mềm hoàn toàn (trừ cơ hoành và cơ vận nhãn), và ngã xuống nền sàn. Những triệu chứng nhẹ hơn là hàn hoắc đầu rủ xuống, không nói được, đầu gối bùn rún. Sau 1 - 2 phút là khôi phục toàn, và có thể ngủ ngay. Hai triệu chứng nữa cho dù bốn của hội chứng này *liệt khi ngủ*, đây là cảm giác gáy sọ vì không thể cử động các cơ tây y được xảy đến khi bắt đầu ngủ hoặc khi thức giấc. *Ảo giác sinh động* (thường là thị giác) cũng có thể đến khi bắt đầu ngủ hoặc khi thức giấc.

Tỷ lệ mắc bệnh là 40 trên 100.000 dân, và có tính di truyền. Nam nữ mắc đều nhau, bắt đầu bằng buồn ngủ ngày ở tuổi vị thành niên, và kéo dài suốt đời. Ảnh hưởng tâm lý xã hội lớn. Những triệu chứng có thể bị bỏ qua, và kết quả học kém bị coi là lười, ở người lớn có thể gặp tai nạn, bò việc, trầm cảm. Người ta cho rằng ngủ kịch phát là rối loạn quá trình ngủ CDMN. Da kỹ ngủ cho thấy ở những bệnh nhân này, giấc ngủ bắt đầu cho thấy một thời kỳ CDMN (CDMN bắt đầu ngủ). Những cơn ngủ đến đột ngột lúc thức thường là cơn CDMN bắt đầu ngủ, và mất trưởng lực có là giai đoạn yên tĩnh của DCD trong ngủ CDMN. Những ảo giác khi bắt đầu ngủ và liệt khi ngủ là tương đương chủ quan của giấc mơ và liệt cơ, biểu hiện giai đoạn CDMN. Người ta đã gán tên bệnh này là chó và ngủ. Điều trị ngủ kịch phát chỉ 18 triệu chứng. Hai loại thuốc riêng biệt có hiệu quả với ngủ kịch phát và với mất trưởng lực. Ngủ kịch phát có thể đỡ bằng giấc ngủ đúng lúc (giờ ăn trưa hoặc sau bữa ăn).

nhưng đa số phải dùng thuốc kích thích giao cảm trung ương. Methylphenidat, 10 mg hai hay ba lần mỗi ngày, hoặc amphetamine sulfat, 5 - 10 mg, ba đến bốn lần mỗi ngày, để giúp người bệnh qua những giờ khó khăn nhất trong ngày. Dùng dùng thuốc cuối buổi chiều hoặc buổi tối, vì có thể ảnh hưởng đến ngủ đêm. Mất trưởng lực tốt nhất là chia bằng imipramin hoặc desipramin với liều 75 đến 200 mg mỗi ngày. Thuốc này ức chế ngủ CDMN bằng cách tạo thuận lợi dẫn truyền giao cảm và ức chế hệ sinh cholin. Một loại thuốc trên phải tinh kiêng riêng để đạt kết quả tốt nhất đối với ngủ kịch phát và mất trưởng lực cụ thể.

**NHỮNG ĐIỀU KIỆN KHÁC KẾT HỢP VỚI BUỒN NGỦ NGÀY QUÁ MỨC** *H/N chứng Kleine - Levin* (tăng ngủ chu kỳ) là bệnh hiếm xuất hiện giữa 12 đến 20 tuổi, hay gặp ở nam hơn. Những chu kỳ tái phát tăng buồn ngủ dài từ vài ngày đến vài tuần, xen kẽ với những khoảng vô triệu chứng hàng tháng hàng năm. Trong cơn tăng buồn ngủ, bệnh nhân ăn rất khỏe, có thể rối loạn hành vi, tăng hoạt động tình dục, loạn cảm phái trương, ảo giác, mất định hướng, hụt trí nhớ. Cơn thường hạn chế, ít khi xảy đến ở tuổi lên bốn hoặc năm. Bệnh cần chẩn rõ, chưa thấy bệnh lý thần kinh đặc hiệu nào kết hợp, mặc dù người ta cho rằng đây là rối loạn chức năng của các hệ viễn và dưới đồi. Hiếm khi thấy tăng tế bào dịch não tuỷ, gợi ý một số dị tật viền não có thể làm nền cho một số ca.

Tăng buồn ngủ quá mức là một nét của nhiều bệnh nội tiết và chuyển hóa, như tăng urê huyết, suy gan, suy tuyến giáp (nặng, có phè viêm), bệnh phổi mạn (có tăng CO<sub>2</sub> máu) và đổi tháo đường hôm nay khởi sinh hoặc hạ đường huyết nặng. Ở khi thấy CDMN khi bắt đầu ngủ theo sau ngắn cảm ngủ hoặc cai thuốc xanax CDMN. Tuy nhiên, tăng buồn ngủ có thể xảy ra trong những bệnh của hệ thần kinh trung ương như u vùng não thất ba, não ứng thay do tắc, và viêm màng não - não. Cuối cùng, có một loại tăng buồn ngủ (tăng buồn ngủ hệ thần kinh trung ương vô căn) không rõ nguyên nhân. Những bệnh này đáp ứng tốt với thuốc kích thích. Trong tất cả những điều kiện trên, điều quan trọng là phân biệt mệt mỏi, lanh lanh do bệnh chuyển hóa, nội tiết, thần kinh và tâm thần, với buồn ngủ tự nó.

**Những rối loạn giờ ngủ - thức** Ngủ là một trong nhiều nhịp hàng ngày dựa trên chu kỳ địa vật lý của trái đất 24 giờ. Nghiên cứu trong điều kiện labo cách biệt với ngoại cảnh cho thấy chiều dài nội sinh của chu kỳ ngày - đêm "để tự do" vào khoảng 25 giờ. Trong điều kiện cách ly thời gian

đó, những nhịp thần nhặt, nồng độ hormone trong huyết tương và chu kỳ ngủ không còn đi song song nữa, và mất đồng bộ.

Những rối loạn chu kỳ ngày đêm, ngủ thức được xếp thành hai loại, nhất thời và kéo dài. Ai cũng biết rối loạn ngủ nhất thời do thay đổi múi giờ ("lịch giờ do di máy bay"), cũng như do môi trường làm việc. Rối loạn này vừa do ngắn cần ngủ và đổi pha ngày đêm. Triệu chứng gồm mất khả năng ngủ dài, phải thức giấc luân, và buồn ngủ trong nhiều ngày cho đến 2 tuần.

Những rối loạn kéo dài chu kỳ ngủ - thức gồm (1) hội chứng lùi pha ngủ, (2) hội chứng tiến pha ngủ, và (3) hội chứng ngủ - thức không theo 24 giờ. Hội chứng lùi pha ngủ có thể phân biệt với các dạng mất ngủ khác. Bệnh nhân không thể ngủ vào giờ hợp với chương trình làm việc hoặc học tập; diễn hình, cuối cùng họ ngủ được vào 2 giờ đến 6 giờ sáng. Tuy nhiên, nếu không phải theo một thời gian biểu chặt chẽ (ví dụ cuối tuần, ngày nghỉ, kỳ nghỉ), bệnh nhân sẽ ngủ bình thường khi đi ngủ, và tự mình thức giấc. Những người này có thời gian và cấu trúc ngủ bình thường, nhưng giờ ngủ trong 24 giờ lại bất thường. Điều trị có kết quả bằng cách lùi dần pha ngủ (thời liệu pháp). Lùi giờ lên giường 3 giờ mỗi ngày (tức là chu kỳ ngủ - thức 27 giờ) có thể "tẩy giờ" lại để phù hợp với đời sống xã hội.

Hội chứng tiến pha ngủ gặp ở những người ngủ bình thường về thời gian và cấu trúc, nhưng sớm quá về giờ ngủ và giờ thức dậy. Những người "đi ngủ sớm và dậy sớm" đó ít khi cần đến thầy thuốc. Quá trình già làm cho người ta tự nhiên dậy sớm buổi sáng và buồn ngủ sớm buổi tối.

Hội chứng ngủ - thức không theo 24 giờ có điểm đặc trưng là mất khả năng "nhập cuộc" vào ngày 24 giờ của xã hội. Ngày sinh học của những người này dài 25 đến 27 giờ, bất chấp trời xanh xanh. Mù hoặc rối loạn nhận cách có thể làm dễ mắc điều kiện này.

**Cần giấc ngủ** Một số hiện tượng biến đổi hành vi và sinh lý hay xảy ra cùng với giấc ngủ hoặc những giai đoạn đặc hiệu của ngủ. Vì bệnh cần và liên quan của chúng không chắc chắn, chúng thường được xếp như những thực thể lâm sàng riêng biệt.

**MIỄN HÀNH** Người bệnh bỗng ngồi dậy trong giường, di bộ hoặc tiến hành những động tác phức tạp tự động và bẩn ý thức. Họ vẫn mất trí giác và không chịu người ta đánh thức. Đôi khi có những hành động nguy hiểm như trèo ra ngoài cửa sổ. Cơn kéo dài dưới 15 phút và hết; bệnh nhân quay lại

giường hoặc tỉnh dậy (không để lại giấc mộng). Miễn du xảy đến ở giai đoạn III hoặc IV của ngủ CDMKN. Không có dấu hiệu nào về động kinh trước hoặc trong cơn, tuy về sau sàng cơn phân biệt với động kinh đêm thùy thái dương.

Tình trạng này thường gặp ở trẻ em và vị thành niên: 15% số trẻ em có một hay nhiều cơn. Một số nhỏ trẻ em (1 đến 6%) có nhiều cơn (baa đêm). Có thể tìm thấy bệnh tim thần kinh bắt đầu hoặc kéo dài đến tuổi trưởng thành.

#### HOÀNG SƠ LÚC NGỦ VÀ CƠN ÁC MỘNG

Hoàng sơ lúc ngủ hay xảy ra ở trẻ em, cơn đến trong 1 - 2 giờ đầu đêm, trong giai đoạn III hoặc IV của ngủ CDMK. Với thời sơ, đứa trẻ ngồi dậy trên giường, xúi động và kinh hoàng. Những thay đổi thực vật gồm vã mồ hôi, tim nhanh, tăng không khí, và giãn đồng tử. Có thể khó đánh thức hẳn của trẻ, và cơn có thể kéo dài nhiều phút rồi mới ngủ. Sau cơn, không thấy kể lại hoặc nhớ lại cơn mộng sáng hôm sau. Hoàng sơ lúc ngủ bao giờ cũng nhẹ và ngắn, cho nên chỉ cần động viên là đủ.

Những cơn ác mộng hay đến vào cuối đêm, trong ngủ CDMN. Ít khi kêu thét, và chóng thức tỉnh. Ảo giác sinh động và giấc mơ nhiều cảm xúc thường được kể lại. Ác mộng hay tái phát có thể là biểu hiện của xung đột nội tâm.

**DÁI DÀM KHI NGỦ** Xảy ra vào giai đoạn III và IV của ngủ CDMKN, thường trong 1/3 đầu của đêm. Dài dầm nguyên phát là từ nhỏ kéo dài đến hết tuổi trẻ nhỏ, còn thứ phát xảy ra sau một thời kỳ đã không dài dầm. Cả hai thể đều phải phân biệt với dài dầm triệu chứng, do một bệnh thực thể làm rối loạn bảng quang. Tất cả các thể cần phải tách ra khỏi cơn động kinh đêm gây dài ra quần.

**CƠN ĐỘNG KINH ĐÊM** Những cơn kịch phát rối loạn hoạt động điện não kiêu động kinh đối khi xảy ra ở người động kinh trong hoặc ngay sau khi bắt đầu ngủ. Có đến 25% người động kinh lớn chỉ lên cơn ban đêm khi ngủ. Trong cơn thường cần phải ngồi và dài ra quần và đau cơ hôm sau. Những cơn khác có thể giống miễn hành, hoàng sơ lúc ngủ, và dài dầm, hoặc có thể có dạng những chu kỳ ngủ "xé lẻ", gây khó chịu.

**NHỮNG RỐI LOẠN KHÁC LIÊN QUAN ĐẾN NGỦ** Ngày càng thấy nhiều rối loạn này, bao gồm nghiên rỗng, tiếng gõ trong đầu, cương đau dương vật khi ngủ, nhức đầu liên tiếp, luồng trào ngược dạ dày-thực quản, dài ra hemoglobin kịch phát ban đêm, và liệt khi ngủ do do các dây thần kinh ngoại biên.

## 21. HÔN MÊ VÀ NHỮNG RỐI LOẠN KHÁC VỀ Ý THỨC

Hôn mê là một vấn đề thông thường trong y học nói chung. Ước tính có khoảng 3% trường hợp vào cấp cứu ở những bệnh viện của các thành phố lớn là do những bệnh gây rối loạn ý thức. Tầm quan trọng của lớp rối loạn thần kinh này chỉ rõ sự cần thiết phải có cách tiếp cận có hệ thống đối với việc chẩn đoán và quản lý.

Khi năng tăng lên của chụp cắt lớp có kiểm soát bằng máy vi tính (CT) đã đưa đến một định hướng già tạo về chẩn đoán hôn mê bởi sự tập trung chú ý vào những tổn thương do CT phát hiện (chẳng hạn: xuất huyết, u hoặc náo náo). Cách tiếp cận này đối với thích hợp nhưng thường không thận trọng, bởi vì hầu hết các hôn mê đều có nguồn gốc chuyển hóa hoặc nhiễm độc. Thầy thuốc dùng trước một bệnh nhân không đáp ứng nên làm một chẩn đoán phân biệt dựa trên lịch sử và dấu hiệu lâm sàng trước khi rời khỏi giường bệnh. Một số dấu hiệu nhận thấy khi khám chung và khám thần kinh cho phép thầy thuốc quyết định trong một số bệnh chung, cái nào chịu trách nhiệm gây ra hôn mê, như vậy giới hạn được các khả năng chẩn đoán. Với một cách tiếp cận hợp lý để chẩn đoán chính xác và quản lý, về sau có thể lập kế hoạch và đoán trước những thay đổi lâm sàng. Cách tiếp cận lâm sàng phải đi đôi với những hiểu biết về những thực thể bệnh lý gây hôn mê. Chương này mô tả một cách tiếp cận thực tế hôn mê dựa trên giải phẫu học và sinh lý học về ý thức, xem xét cách khám chung, khám thần kinh và CT.

Tóm lại, hôn mê là không có đáp ứng và như vậy cũng dễ nhận biết. Những chỗ khác nhau bổ ích và đối với khi tách biệt giữa hôn mê, sảng sờ và lú lẫn, phần lớn thuộc về ngữ nghĩa, bởi vì không có có số giải phẫu hoặc sinh lý nào để phân biệt, ngoài mức độ tương đối không có đáp ứng. Mô tả thuật lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và những đáp ứng khuếch đại bằng những kích thích khác nhau, cụ thể như nhận thấy bên giường bệnh là cách tối ưu để nói lên đặc điểm của hôn mê và những rối loạn ý thức có liên quan. Mô tả như thế tốt hơn là dùng những từ tóm tắt như sảng sờ, bán hôn mê, hoặc "như chết", thường không rõ ràng và khác nhau giữa

những người quan sát. *Sáng sờ*, như thường dùng là ngữ ý nếu lên một trạng thái bệnh nhân có thể thức tỉnh được bằng những kích thích mạnh, nhưng trả lời lại chậm chạp hoặc không có. *Bán hôn mê* gợi lên một trạng thái kích động không chịu được, rên rỉ hoặc cuồng động khi đáp ứng lại kích thích.

Tuy định nghĩa về ý thức là một vấn đề tâm lý và triết học, nhưng sự phân biệt giữa mức độ ý thức hoặc sự tinh túc và nội dung của ý thức, hoặc nhận thức lại có ý nghĩa sinh lý. Sự tinh túc hoặc lạnh lùng được duy trì nhờ một hệ thống tòa lan của những neuron của thần não trên và dưới thị, hệ thống thể luồng hoạt hóa (RAS), và những liên hệ với các bán cầu não làm thành một tổng thể. Cho nên, sự suy sụp hoạt động hoặc của bán cầu, hoặc RAS, có thể làm giảm sự tinh túc. Nhận thức phụ thuộc vào những suy nghĩ cụ thể thống hợp và có tổ chức, kinh nghiệm chủ quan, cảm xúc và các quá trình tâm trí, mỗi cái nằm ở một vùng não được xác định với mức nào đó về mặt giải phẫu học. Không có khả năng duy trì một trường đoạn chặt chẽ các suy nghĩ và hành động gọi là *lú lẫn* và là một rối loạn nội dung của ý thức. Kém tinh túc thường là sự dạo đầu đánh giá nội dung của ý thức, song nội dung của ý thức có thể bị rối loạn nặng như trong lú lẫn, không có khuỷu động cảm xúc. Từ lú lẫn được dùng để mô tả một trạng thái thở, suy nghĩ không sáng suốt, trường hợp đặc biệt có kèm theo ho giặc (tri giác sai về nhìn, ăn thanh và sờ trong môi trường) hoặc hú giặc (tri giác tự phát bên trong). Các nhà tâm lý học thường dùng từ *mê sảng* để chỉ một lú lẫn, song nên dành từ *mê sảng* để mô tả một trạng thái cuồng động, quá cuồng giao cảm, thường là hú giặc, và nguyên nhân cụ thể nhiều nhất là ngừng rượu hoặc thuốc. Thường thường bệnh nhân lú lẫn chịu khuất phục, không muốn nói, ít hoạt động thân thể hơn bình thường. Nhiều quá trình cuối cùng dẫn tới hôn mê thường bắt đầu bằng lú lẫn, và khi chẩn đoán phải xem vấn đề đầu tiên như là thay đổi mức ý thức. Riêng lú lẫn thường chỉ một rối loạn chuyển hóa, mặc dù các tổn thương não từng ở gây ra suy giảm trong ngôn ngữ, định hướng, hoặc trí nhớ, làm cho bệnh nhân có vẻ như lú lẫn.

**LIÊN QUAN GIẢI PHẪU HỌC CỦA Ý THỨC**  
Mức ý thức bình thường (sự tinh túc) phụ thuộc vào hoạt hóa các bán cầu não do các nhóm neuron khu trú ở RAS thần não. Cả các bán cầu não, RAS và những liên quan giữa chúng phải được duy trì để

có ý thức bình thường. Do đó, những nguyên nhân chính của hôn mê là: (1) hư hại bán cầu não hai bên hoặc loại bỏ do thuốc hoặc độc tố, và (2) tổn thương thần não hoặc rối loạn chuyển hóa làm hư hại hoặc loại bỏ RAS. Có phần biến nhiên là những tổn thương bán cầu não, thuận tay ở một bên, đặc biệt bên trái gây ra lờ mơ (tuy không hôn mê) ngay cả khi không có hư hại ở bán cầu bên kia hoặc RAS.

**Hệ thống hoạt hóa (RAS)** RAS được xác định đúng nhất là một hệ sinh lý, chứ không phải là một hệ giải phẫu. Nó nằm trong thể lưỡi, gồm những neuron hợp lại một cách lỏng lẻo, khu trú hai bên ở chất xám nóc giữa của thần não đi từ tủy sống trung gian sau. Các neuron này đã được chỉ rõ trong các công trình nghiên cứu giải phẫu thần kinh bằng những quang dải dưới gai quay tròn bên trong thể lưỡi. Thực nghiệm trên động vật và quan sát làm sàng bệnh lý thần kinh đã xác định rằng các neuron khu trú ở vùng dọc từ cầu não gai đến não trung gian dưới có tầm quan trọng hàng đầu để duy trì sự tỉnh táo. Các tổn thương hôn mê cũng thường ảnh hưởng đến các cấu trúc thần não ở gần kề bên quan đến kiểm soát việc co đồng tử và các cơ chế vận động mắt (h.21-1). Những bất thường trong các hệ thống phát hiện được khi khám thực thể sẽ cung cấp những dấu hiệu tổn thương thần não. Những tổn thương giới hạn ở các bán cầu não, tuy rằng dễ ép đường giữa do những thay đổi ở bán cầu nào có thể đưa đến những rối loạn thứ phát.

Các neuron RAS thần não *phóng chiếu* ở mũi tên vỏ não trước hết thông qua nhân nối dõi thị "không đặc thù". Cụ thể hướng trương lực đến hoạt động của vỏ não. Công trình thực nghiệm gợi lên rằng RAS thần não ảnh hưởng gián tiếp đến ý thức bằng cách loại bỏ hoạt động của nhân không đặc thù. Kích thích điện cầu não và RAS não giữa sẽ làm mất đồng bộ điện não đó, một mẫu hình kết hợp với khích động hành vi. Kích thích nhân nối dõi thị chống lại hoạt động này, đưa đến đồng bộ hóa và làm chậm điện não đó. Cơ sở kích thích hành vi bằng kích thích môi trường (kích thích thần thể, thính giác và thị giác) phụ thuộc sự phân bố thần kinh phong phú của RAS cho mỗi giác quan.

Chỗ nối tiếp giữa RAS và dõi thị với các vùng vỏ não được thực hiện nhờ các chất truyền thần kinh. Trong các chất này, ảnh hưởng của acetylcholin và norepinephrin đến khích động được xác định rõ nhất. Các sợi tiết cholin liên hệ giữa não giữa với

những vùng khác của thần não trên, dõi thị và vỏ não. Người ta cho rằng, các đường dẫn truyền này làm trung gian cho kích động làm sảng và trên diện não đã nhận thấy được sau khi cho các thuốc tiệt cholin, như physostigmin chẳng hạn. Các neuron tiết noradrenalin ở locus coeruleus và các tế bào tiết serotonin của nhân dan ở cầu não được công nhận là *phóng chiếu* tỏa lan trên vỏ não. Serotonin và norepinephrin phục vụ cho những chức năng quan trọng trong việc điều tiết chu kỳ ngủ - thức (xem chương 20). Nhiệm vụ của chúng trong kích động và hôn mê chưa được xác định rõ. Mặc dù tác dụng thúc tinh của amphetamine đúng là thông qua trung gian của việc giải phóng catecholamin.

**Các bán cầu não và ý thức** Chức năng chuyên biệt của vỏ não đối với ngôn ngữ, kiểm soát vận động, trí giác, đã được công nhận (xem chương 22-24). Trái lại, sự tinh tảo liên quan theo cách nào số lượng với toàn bộ khối vỏ não hoạt động (và có liên hệ RAS), không có đại diện thành ở bất cứ vùng nào của bán cầu nào. Tổn thương bán cầu có thể gây hôn mê theo 1 trong 3 cách: (1) thông thường nhất, các tổn thương bán cầu lan tỏa ra hai bên hoặc rối loạn chuyển hóa như xảy ra trong viêm não, động kinh toàn thân, sưng thuỷ, thiếu máu cục bộ và hạ đường huyết, làm trở ngại cho nhận thức theo kiểu có mức độ, càng nhiều nếu diện vỏ não bị hư hại hoặc bị vô hiệu hóa về mặt chức năng càng lớn; (2) hiếm khi có những khối rộng hoặc phủ não thứ phát lieu đầu giới hạn ở một bên não lại dễ ép bán cầu kia, thực sự tạo ra được tổn thương bán cầu hai bên, và (3) những tổn thương ở 1 hoặc 2 bán cầu có thể dễ ép thần não và não trung gian gây ra hôn mê gián tiếp bằng cách làm hư hại RAS. *Mức độ gián tiếp sâu thường liên quan đến sự khởi phát cấp tính của rối loạn hoạt động vỏ não.*

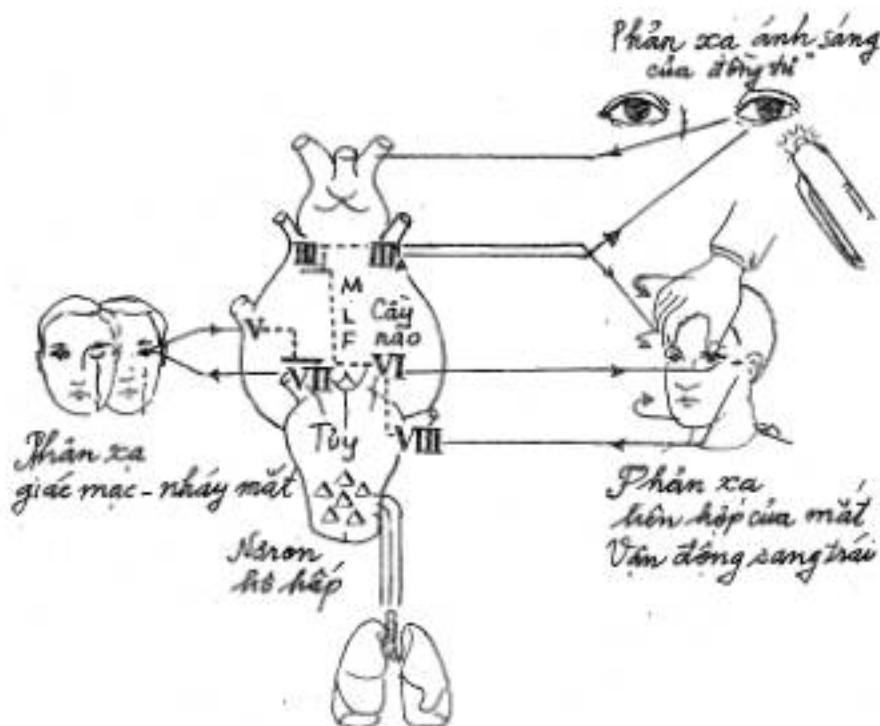
Khái niệm thoát vị qua nóc với dễ ép thần não dẫn đến đã không chỉ ý nghĩa của các dấu hiệu thần kinh trong hôn mê do tổn thương ở khối trên nóc. Thoát vị là sự chuyển di mô não ra chỗ khác từ một khối qua một cấu trúc ít di động hơn như màng cứng chẳng hạn, vào một khoảng bình thường không phải vị trí của nó. Thoát vị gọi lên một mức độ không thể đảo ngược được, bởi vì mô bị mắc bẫy ở một vị trí mới, các thoát vị thông thường nhận thấy sau khi chết thường qua hình liềm (dưới liềm, trong đường giữa trước), qua nóc (bên trong của nóc) và hạnh nhân tiểu não (bên trong tổ chai). Thoát vị

mẫu luồng lâm qua nóc, hoặc đóng chặt hốc mẫu lõm vào trong bể chứa giữa bờ tự do của nóc và bờ bên của não giữa, gây ra đe ép dây thần kinh thứ 3, làm giảm động từ và sau đó gây hôn mê do đe ép não giữa.

Thoát vị trung tâm qua nóc chỉ rõ não trung gian di chuyển xuống dưới (vùng đồi thalamus) qua cửa nóc vào đường giữa, và báo trước bằng co động từ và tình trạng lờ mờ. Trong cả hai trường hợp trật tự đe ép tiến dần từ mili đến dưới, trước hết là não giữa, các chư não và cuối cùng là tủy, dẫn tới xuất hiện từng đoạn các dấu hiệu thần kinh và dần dần kém tinh thần. Tuy vậy, nhiều bệnh nhân có khởi trên nóc nhưng không theo các mẫu hình rập khuôn đó, trật tự tiến dần các dấu hiệu từ não giữa tới tủy

hiếm thấy trong các tổn thương thê thảm, trong đó mất hầu hết các chức năng của thân não, gần như là đồng thời. Hầu nữa, tình trạng sống sót xảy ra một cách diễn hình với thay đổi vừa phải ở một bên não trung gian (4-8m/m) trước khi thoát vị thực sự thấy rõ ràng trên chụp cắt lớp (CT).

**SINH LÝ BỆNH CỦA HÔN MÊ** Cơ sở sinh lý bệnh của hôn mê là hoặc phá hủy cơ giải nhằng vùng chủ chốt của thân não hoặc vỡ não (hôn mê giải phẫu học), hoặc phá vỡ hoàn toàn các quá trình chuyển hóa của não (hôn mê chuyển hóa). Hôn mê do nguồn gốc chuyển hóa có thể phát sinh vì giàn đoạn cung cấp chất năng lượng (thiếu oxy, thiếu máu cục bộ, hạ đường huyết), hoặc thay đổi các đáp ứng sinh lý thần kinh của màng neuron (ngô độc



Hình 21-1. Các phản xạ thần kinh khi khẩn hôn mê. Thủ não giữa và dây thần kinh 3 hàng phản ứng động từ; chức năng cầu não bằng vận động tự nhiên và phản xạ của mắt; chức năng tủy bằng đáp ứng hô hấp và yết hầu. Vận động phản xạ liên hợp, ngang của mắt phụ thuộc vào bộ đặc giữa (MLF) nối liền các nhau của dây thần kinh 6 và 3 bên đối diện. Vận động của mắt được khêu gợi bằng xoay đầu (phản xạ mắt-dầu) hoặc kích thích calo của mè dưa (phản xạ mắt-tiền đình hoặc tiền đình-mắt). Các vận động phản xạ này bị loại bỏ ở bệnh nhân tĩnh súc nhở các bùn cầu não thông qua những liên hệ với thân não.

thuốc hoặc rượu, động kinh, tổn thương cấp tính ở đầu).

Não phù thuộc rõ rệt vào dòng máu liên tục và việc cung cấp oxy, glucose, với sự tiêu thụ ở mức 3,5ml/100g/l phút và 5mg/100g/l phút tương ứng. Kho glucose của não cung cấp năng lượng khoảng 2 phút sau khi dòng máu ngừng, mặc dù bất tỉnh xảy ra trong vòng 8-10 giây. Khi thiếu oxy xảy ra đồng thời với thiếu máu cục bộ, glucose sẵn có bị cạn kiệt nhanh hơn. Dòng máu não bình thường còn I<sub>SI</sub> (CBF) vào khoảng 75ml/100g/l phút ở chất xám và 30ml/100g/l phút ở chất trắng (trung bình = 55ml/100g/l phút). Điều này cung cấp chuyển hóa thích đáng với một yếu tố an toàn vừa phải để điều tiết hầu hết những thay đổi sinh lý. Khi CBF trung bình giảm xuống 25ml/100g/l phút thì điện não đã trở nên chậm lại ở khắp mọi nơi (diễn hình cho các bệnh não do chuyển hóa), và đến 15ml/100g/l phút thì hoạt động điện của não ngừng. Nếu mọi điều kiện khác như nhiệt độ và sự cung cấp oxy của động mạch vẫn bình thường thì CBF dưới 10 ml/100g/l phút sẽ gây ra hư hại não không thay đổi được nữa.

Hôn mê do giảm Na huyết, tăng tinh thần thèm, tăng CO<sub>2</sub> huyết và các bệnh não do suy gan và suy thận kết hợp với nhiều rối loạn chuyển hóa của các neuron và tế bào hình sao. Tác dụng độc hại của các bệnh này đối với não thường do nhiều yếu tố, làm rối loạn cung cấp năng lượng, thay đổi trong điện năng còn lại của màng, bất thường trong các chất dẫn truyền thần kinh và trong một vài trường hợp, có những thay đổi hình thái. Thủ dù, hôn mê gan có thể liên quan một phần với nồng độ ammonia cao ở não, làm cản trở chuyển hóa năng lượng ở não và lên xuống Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, và ATP. Tăng số lượng và kích thước của tế bào hình sao thấy ở não nệm nhân chết, vì bệnh não có nguồn gốc ở gan, có thể góp thêm vào các triệu chứng thần kinh. Sự thay đổi này có thể là do nhu cầu giải độc ammonia. Thêm nữa, những bất thường trong chất dẫn truyền thần kinh đã tìm thấy trong hôn mê gan thực nghiệm, bao gồm các chất dẫn truyền thần kinh có thể tác động cạnh tranh với nhận cảm biến mono-amin.

Nguyên nhân chính xác của bệnh não do suy thận cũng chưa được hiểu rõ. Bản thân ure không gây nhiễm độc thần kinh. Nguyên nhân dùng là do nhiều yếu tố, kể cả tăng rào máu não tăng thẩm thấu đối với các độc chất như các acid hữu cơ, tăng Ca trong

não hoặc nồng độ photphat trong nước não tây (CSF). Trong chứng ure huyết điện năng của màng tế bào thay đổi do thay đổi K của não, song qui mô của tác dụng này nhỏ, và đúng là không thể giải thích cho các triệu chứng thần kinh. Hormon cận giáp tăng lên cũng có một phần vai trò trong bệnh não do ure huyết.

Tinh thần thèm bất thường bị liên lụy trong hôn mê và động kinh gây ra do nhiều rối loạn về bệnh nội khoa kể cả nhiễm acid-ceton, tình trạng tăng thẩm thấu các chất phi-ceton; tăng Na huyết. Khi tăng tinh thần thèm, khối lượng não giảm, trong khi giảm tinh thần sẽ dẫn tới phù não. Khối lượng nước ở não tương quan chặt chẽ với mức ý thức trong các tình trạng giảm Na huyết, giảm thẩm thấu, song có lẽ những yếu tố khác cũng có vai trò. Mức Na dưới 115mcg/l kết hợp với hôn mê và co giật phụ thuộc đến mức độ nào đó vào tốc độ phát triển giảm Na huyết. Tinh thần thèm của huyết thanh nói chung trên 350mosmol/l trong hôn mê tăng thẩm thấu.

Tăng CO<sub>2</sub> huyết làm giảm mức ý thức, tỷ lệ với trung lực PCO<sub>2</sub> trong máu và tinh cấp tính của khói pháo. Mối tương quan giữa nhiễm acid nước não tuy và mức độ nặng của các triệu chứng đã được xác định. Sinh lý bệnh của các bệnh não chuyển hóa khác như tăng Ca huyết, thiểu năng tuyến giáp, giảm B<sub>12</sub> và hạ nhiệt chưa được hiểu hoàn toàn, song có lẽ phản ánh các rối loạn đa dạng của sinh hóa não.

Hệ thần kinh trung ương, các thuốc gây tê mê cầm và một vài độc tố nội sinh có lẽ gây hôn mê bằng cách loại bỏ hoạt động chuyển hóa, và điện của màng tế bào ở cả RAS và vỏ não. Vì vậy, kết hợp các dấu hiệu vỏ não và thâm não xảy ra khi dùng thuốc quá liều lượng và những hôn mê chuyển hóa khác có thể dẫn tới một chẩn đoán chỉ có mã ngoài về hư hại cấu trúc thần não. Một số thuốc gây mê thiến về ảnh hưởng đến các neuron RAS thần não ngoài tỷ lệ đối với vỏ não.

Tuy rằng mọi rối loạn chuyển hóa làm thay đổi điện sinh lý của neuron, rối loạn hoạt động của điện não thường gặp nhất trên thực tế là động kinh. Giảm tần điện liên tục toàn bộ của vỏ não có thể kết hợp với hôn mê ngay cả khi không có hoạt động vận động thần kinh. Hôn mê tiếp theo động kinh (tình trạng sau động kinh) có thể là cạn kiệt các chất chuyển hóa năng lượng hoặc thủ phạm của các

phản ứng độc hại tại chỗ sản sinh ra trong cơ động kinh. Tình trạng không đáp ứng sau động kinh khởi đầu nhanh cần bằng chuyển hóa của nó trên được phục hồi. Tình trạng sau động kinh làm phát sinh một mẫu hình chậm liên tục, toàn bộ cơ sở hoạt động của điện não đồ giống như điện não đồ bệnh não do chuyển hóa.

### CÁCH TIẾP CẬN THỰC TẾ BỆNH NHÂN HỒN MÊ

Việc chẩn đoán và quản lý nhạy bén hôn mê tùy thuộc sự hiểu biết cẩn cay bấy của việc khám bệnh nhân hôn mê, cách giải thích các phản xạ thần não và sử dụng khôn khéo các test chẩn đoán chọn lọc. Những vấn đề hô hấp và tim-mạch phải được quan tâm hàng đầu trước khi chẩn đoán thần kinh. Việc đánh giá về y học chung, trừ những dấu hiệu sống còn và khám tìm dấu hiệu cứng gáy, nên lui lại cho đến khi nào việc đánh giá về thần kinh đã xác định được mức độ nặng và bản chất của hôn mê.

**Bệnh số** Trong nhiều trường hợp nguyên nhân của hôn mê hiển nhiên thấy ngay lập tức (chẳng hạn như chấn thương, ngừng tim, và uống một thứ thuốc đã biết). Tuy vậy, trong phần còn lại, những thông tin của lịch sử về khởi phát hôn mê thường là thưa thớt. Những điểm về lịch sử bổ ích nhất, có thể thu thập được là: (1) hoàn cảnh và thời gian bắt đầu các triệu chứng thần kinh; (2) những chỉ tiết cụ thể diễn ra trước các triệu chứng thần kinh (yếu mệt, rúc đầu, động kinh, chóng váng, song thị hoặc nôn); (3) dùng thuốc hoặc rượu; (4) bệnh sử của gan, thận, phổi, tim và những bệnh khác. Điện thoại cho gia đình và những người chung kiến là một phần quan trọng của việc đánh giá hôn mê lúc đầu.

### KHÁM THỰC THẾ VÀ QUAN SÁT CHUNG

Nhiệt độ, mạch, nhịp thở và kiệu thở, huyết áp, cần phải đo. Sốt gọi lên một nhiễm khuẩn có hệ thống, viêm màng não do vi khuẩn hoặc một tổn thương não làm rối loạn các trung tâm điều nhiệt. Thân nhiệt cao  $42^{\circ}$ - $44^{\circ}$ C kết hợp với da khô phải nghĩ đặt quy do tim. Hạ nhiệt nhẹ thấy được khi quan sát thần thể, rượu, thuốc ngủ hoặc ngọt đặc phenothiazin, hạ đường huyết, suy tuần hoàn ngoại biên, hoặc bệnh phù nề. Hạ nhiệt trực tiếp gây hôn mê khi nhiệt độ dưới  $31^{\circ}$ C. Kiệu thở lệch lạc thường phản ánh sự rối loạn thần não và sẽ được thảo luận dưới đây. Thay đổi mạch đập, kết hợp với

tăng thông khí và tăng huyết áp có thể báo hiệu tăng áp lực bên trong sọ. Tăng huyết áp rõ rệt xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh não do tăng huyết áp, xuất huyết não và đôi khi ở những người có những nguyên nhân khác làm tăng áp lực trong sọ. Hỗn hợp có thể xảy ra trong hôn mê do ngọt đặc thuốc ngủ hoặc rượu, xuất huyết nội, nhồi máu cơ tim, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram (-) và căn Addison. Khám đáy mắt rất có ích để phát hiện chảy máu dưới màng nhện (chảy máu dưới màng trong suốt), bệnh não do tăng huyết áp (xuất tiết, chảy máu, thay đổi các mạch máu bất thường) và tăng áp lực trong sọ (phù gai). Xuất huyết tùng đóm dưới da khớp người gợi lên có chảy máu dưới da do tắc mạch vi thiếu tiêu cầu, hoặc một cơ địa dễ chảy máu gây xuất huyết bên trong não.

**Danh giá thần kinh toàn bộ** Mô tả chính xác những vận động tự phát và khêu gợi trong hôn mê có giá trị lớn để xác định mức rối loạn hoạt động thần kinh. Quan sát tình trạng của bệnh nhân trước khi có sự can thiệp của người khám. Quan sát sự hô hấp giống như ngủ và những vận động tự phát. Bệnh nhân vứt tung tung, với tối mặt, bắt chéo một tay qua đường giữa, bắt chéo hai chân, ngáp, nuốt, ho hoặc rên rỉ là gần nhất với tình trạng sinh tồn. Những vận động ngẫu nhiên hoặc các tư thế có thể tê nhí và cần phải tìm cụ thể. Chẳng hạn, một dấu hiệu duy nhất của động kinh có thể là khẽ giật chệch một chân, ngón tay hoặc cổ mặt. Một chân cử động khi nghỉ hoặc không dễ yên ở một bên gợi lên liệt nhẹ nửa người.

Các từ *cứng đỡ do mắt* và *mắt não* hoặc *"giữ tư thế"* đã được thích ứng từ những thực nghiệm trên động vật để mô tả các vận động gấp và duỗi rập khuôn trường lực của tay, tương ứng với duỗi chân. Gấp tự phát khuỷu tay và cổ tay và chuyển ngửa tay (mắt vỏ não) gợi lên hư hại nặng hai bên ở bàn chân, phía trên não giữa, trong khi duỗi khuỷu tay và cổ tay cùng với chuyển sấp (mắt não) gợi lên hư hại ở não giữa hoặc não trung gian. Duỗi tay cùng với gấp chân yếu hoặc chân nhão kết hợp với tổn thương ở cầu não thấp. Tuy vậy, những tổn thương cấp tính thường làm duỗi các chi, bất kỳ khu trú ở đâu và hầu hết các giữ tư thế duỗi trở nên gấp về bản chất, khi thời gian đi qua, cho nên chỉ một mình giữ tư thế không thể quyết định nói khu trú giải phẫu chính xác. Hỗn mê do chuyển hóa, nhất là sau khi thiếu oxy cấp tính, có thể gây cứng

dò mạnh dưới tự phát (mất nǎo). Giữ tư thế có thể xen kẽ hoặc cùng tồn tại với những vận động có mục đích của chi, thường thường phản ánh sự hư hại gần toàn bộ hệ thống vận động. Rung giật có nhiều ở gần như luôn luôn là chỉ dẫn của một rối loạn chuyển hóa, đặc biệt não-huyết hoặc uống thuốc. Những giai đoạn về sau của bệnh Creutzfeldt-Jacob cũng có thể gây hôn mê với rung giật cơ, nghĩa là kích thích cảm giác; ở một bệnh nhân sinh táo, lú lẫn, run lặp cập là một dấu hiệu chắc chắn của bệnh não do chuyển hóa.

Những vận động khêu gợi và mức độ kích thích không. Dùng một trường đoạn kích thích tăng dần để xác định mức kích động đúng nhất và đáp ứng vận động tối ưu của mỗi chi. Nếu bệnh nhân không bị kích động bằng lời trò chuyện, thì nên thử hết so, sau đó thử xô đẩy bệnh nhân, rồi áp tay vào các chi. Ngoài lỗ mũi bằng một que bông là một kích thích không động mạnh. Đè sáu lên các khớp hoặc ụ xương thường hay được dùng và là một dạng kích thích đặc hại nhầm đạo. Châm kim lên da mặt hoặc ngực có thể gây những chấn máu dưới da không trông thấy và ít khi cần đến.

Phải đánh giá các đáp ứng với kích thích đặc hại một cách cẩn thận. Tránh dạng một chi là một vận động có mục đích dẫn xuất từ vỏ não và chỉ rõ hệ vỏ-tung của chi đó vô sự. Nếu tất cả các chi đều dạng, thì đúng là dấu hiệu đáng tin cậy chỉ rõ rối loạn vận động tối thiểu. Giữ tư thế rập khuôn sau khi kích thích một chi chỉ rõ rối loạn nặng hệ vỏ-tung. Kéo và gấp các chi bị kích thích có thể xảy ra như những vận động phản xạ và không có nghĩa là hệ vỏ-tung vô sự. Những vận động du diu chỉ nhẹ thường xảy ra vào lúc cuối giờ tư thế dưới khêu gợi di chèch và không nhầm với động kinh.

#### Phản xạ thần não

Các dấu hiệu thần não là chìa khóa để khu trú tồn thương nguyên nhân trong hôn mê (h.21-1). Quy tắc là hôn mê kết hợp với chức năng thần não bình thường chỉ rõ bệnh lan rộng ở 2 bên cầu. Thần não chưa đựng nhiều phản xạ nội tai thích hợp để khám. Đồng tử đối xứng bình thường, kích thước, hình dáng và phản ứng với ánh sáng chỉ rõ não giữa hoạt động nguyên vẹn cũng như các thô phô giao cảm ly tâm của dây thần kinh số 3 chịu trách nhiệm về co đồng tử. Yếu tố hướng tâm của phản xạ ánh sáng dùng dây thần kinh thị giác. Khám phản ứng đồng tử bằng ánh sáng chói tỏa lan, nếu không có thì xác

định bằng thấu kính phóng đại. Phòng khám sáng quá làm ngắn cảm phản ứng đồng tử. Các đồng tử tròn, đều, có phản ứng (đường kính từ 2,2-5mm), thường thường loại trừ hư hại thần não không phải là nguyên nhân của hôn mê. Một đồng tử nở giãn (trên 5mm), không phản ứng hoặc phản ứng kém có thể là kết quả của một tổn thương bên trong não giữa (cùng bên), hoặc thông thường hơn, là thứ phát của đè ép não giữa và hoặc dây thần kinh 3 như xảy ra trong thoát vị qua nóc. Nở giãn đồng tử một bên thường chỉ rõ một khối cùng bên, song hiếm khi xảy ra ở bên kia do đè ép cung não giữa đối diện với rìa nóc phía bên kia. Đồng tử hình xoan và hơi lệch tâm (đồng tử lạc chỗ) thường đi kèm sớm với đè ép não giữa-dây thần kinh 3. Đồng tử hai bên nở giãn và không phản ứng chỉ rõ có hư hại não giữa nặng và thường là do đè ép thứ phát của thoát vị qua nóc hoặc do chuyển hóa vì uống thuốc có hoạt tính chống tiết cholin. Người khám trước đã dùng thuốc giãn đồng tử mà không cho biết hoặc do chẩn thương mắt trực tiếp có thể dẫn tới nở giãn đồng tử, đánh lạc hướng. Đồng tử hai bên nhỏ, có phản ứng song không nhỏ quá (1-2,5mm) thường thấy trong bệnh não do chuyển hóa hoặc sau những tổn thương sâu hai bên bán cầu như chấn não nước hoặc xuất huyết đội thi. Người ta quy cãi này cho rối loạn hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ly tâm nói lên ở dưới đội sau. Hôn mê sâu do thuốc ngủ gây nên có thể gây ra đồng tử có kích thước tương tự. Đồng tử rất nhỏ song có phản ứng (dưới Imam) chỉ rõ có dùng thuốc ngủ quá liều lượng, song cũng có thể gặp trong hư hại cầu não rộng, cấp tính hai bên. Dáp ứng với naloxon và các vận động phản xạ của mắt (xem dưới đây) phân biệt được những cãi này. Đồng tử nhỏ một bên trong hội chứng Horner hiếm gặp trong hôn mê, song có thể xảy ra cùng bên với xuất huyết não rộng.

Vận động của mắt là nền tảng để chẩn đoán thực thể trong hôn mê, bởi vì khám vận động mắt cho phép thăm dò một đoạn lớn mũi-duôi của thần não. Trước hết quan sát mắt bằng cách lật mi mắt, rồi ghi nhận vị trí và các vận động tự phát của nhãn cầu. Hai mắt phản ứng ngang lúc để yên thường thấy tình trạng ít mở. Do bệnh nhân thức tỉnh hoặc ngủ sâu khi hôn mê, nên các trực của mắt lại trở nên song song. Một mắt lắc trong khi để yên là chỉ rõ có biến nhẹ cơ trực bên (yếu cơ) do tổn thương dây thần kinh 6 và có thể chỉ rõ sự hư hại cầu não. Tuy

nhiên, liệt dây thần kinh 6, thường ở hai bên, xảy ra cùng với tăng áp lực trong sọ và không phải là một dấu hiệu để khu trú. Một mắt lác ngoài khi dễ yên chỉ rõ có liệt nhẹ cơ trực giữa do liệt nhẹ dây thần kinh 3. Trừ một ít ngoại lệ, trực của hai mắt tách ra theo chiều dọc, hoặc lệch nghiêng là do tổn thương cầu não hoặc tiểu não.

Trong chứng não nước cùng với nở giãn não thất 3, nhẫn cầu thường nằm bên dưới những tuyến ngang. Khi hôn mê mà vẫn có các vận động tự phát của mắt, thì thường thường các động tác đó có dạng liên hợp đưa ngang. Chuyển động này miêu tả cho não giữa và cầu não, và có ý nghĩa giống như các vận động phản xạ mắt bình thường (xem ở dưới). Vận động dọc thành chu kỳ xuống dưới thấy trong một số trường hợp đặc thù. "Mắt búp bê" mô tả một vận động liên hợp nhanh xuống dưới và chậm lên trên của các nhẫn cầu trong những tình huống các cơ chế vận động ngang của mắt bị cắt đứt, và là phản ứng hứa hẹn cầu não hai bên. "Mắt chầm xuống" là vận động chậm xuống dưới, sau đó vận động nhanh lên trên ở những bệnh nhân có phản xạ nhìn ngang chậm bình thường. "Mắt chầm xuống" xảy ra đặc biệt ở bệnh nhân có hứa hẹn vỏ não tối lan do thiếu O<sub>2</sub> và trước đó có thể nhìn chầm chập cố định xuống dưới hoặc lên trên. Mắt có thể xoay xuống dưới hoặc vào bên trong các tổn thương đối thị và não giữa trên. Lệch mắt liên hợp khi dễ yên sẽ được bàn ở dưới.

Vận động mắt-dầu (mắt búp bê) thử bằng cách chuyển động đầu từ bên này sang bên kia hoặc theo chiều dọc, mỗi đầu làm chậm, rồi làm nhanh. Vận động mắt phản xạ thời gội theo hướng ngược lại với xoay đầu (hình 21-1). Các đáp ứng này qua trung gian của các cơ chế thần não bắt nguồn trong các nhẫn mê đạo và tiền đình cũng các u cảm vùng cổ. Bình thường không có nhẫn nhìn cố định qua trung gian của các bán cầu não ở những bệnh nhân tinh thần. Các đường dẫn truyền netros cho vận động phản xạ mắt theo chiều ngang đối với vùng chung quanh nhẫn của dây thần kinh 6 phải toàn vẹn và nói với dây thần kinh 3 bên kia qua bộ lọc giữa (MLF) (hình 21-1). Hai mẫu thông tin khác hẳn nhau có thể thu được từ các vận động phản xạ mắt. Thứ nhất, trong hôn mê do bệnh ở hai bán cầu hoặc do chuyển hóa sớm hoặc suy sụp do thuốc, mắt chuyển động dễ dàng hoặc "lòng lõm" từ bên này sang bên kia, theo hướng ngược lại với hướng

xoay đầu. Nhẫn cầu chuyển động dễ dàng theo hướng ngược lại là phản ánh sự thoát ức chế các phản xạ thần não do hứa hẹn các bán cầu não. Ở những bệnh nhân lơ mơ, hai hoặc ba lần xoay đầu đầu tiên gây ra những vận động mắt liên hợp đối diện sau đó, chính việc thao tác đó thường gây ra khích động và ngừng các vận động phản xạ. Thứ hai, các vận động mắt đầu liên hợp hoàn toàn đòi hỏi sự toàn vẹn của các đường dẫn truyền thần não, đi từ cột sống cổ trên và tủy, nói bắt nguồn đầu vào tiền đình và tự cảm do xoay đầu, đến não giữa, nói bắt nguồn dây thần kinh 3 và MLF đi qua giữa các vùng này. Như vậy, thao tác mắt-dầu là cách thích hợp để chứng minh chức năng toàn vẹn của một đoạn lớn các đường dẫn truyền thần não, và để loại trừ một tổn thương ở thần não là nguyên nhân của hôn mê. Một mắt lác ngoài gọi lên tổn thương dây thần kinh 6, do hứa hẹn cầu não cùng bên hoặc tác dụng xa của tăng áp lực trong sọ. Không tiếp vào trong được hoàn toàn chỉ rõ tổn thương não giữa cùng bên (dây thần kinh 3) hoặc xen kẽ, hứa hẹn đường dẫn truyền làm trung gian cho các vận động phản xạ mắt trong MLF (nghĩa là liệt nhẫn cầu liên nhau). Tổn hại dây thần kinh 3 thường kết hợp với đồng tử nở giãn và nhẫn cầu phản ứng lực dễ yên, trong khi phá hủy MLF chẳng chỉ rõ cái gì. Các nhẫn cầu quay vào trong theo bán cầu khó thử thập hơn bằng xoay đầu so với quay ra ngoài, cho nên phải thận trọng khi giải thích những kết thường đối xứng tế nhị khi làm thao tác búp bê.

Kích thích bộ máy tiền đình bằng nhiệt (đáp ứng nhiệt-định hoặc tiền định-nhiệt) là một phụ trợ có ích cho thử nghiệm mắt-dầu vì tác động như một kích thích mạnh hơn đối với các vận động phản xạ mắt. Rót vào ống tai ngoài bằng nước đá gây ra những luồng đối lưu trong nội dịch của mè đạo ở tai trong. Khi nằm ngửa, để đầu cao 30°, chuyển động nội dịch trước hết gây ra ở các ống bán khuyên nằm ngang. Một đáp ứng thần não nguyên vẹn được chỉ rõ bằng lệch trương lực cả hai mắt (keo dài từ 30 phút đến 120 phút) về phía rót nước đá. Vận động mắt liên hợp hai bên cũng có ý nghĩa giống như các đáp ứng mắt-dầu hoàn toàn. Nếu các bán cầu não nguyên vẹn, thì một vận động điều chỉnh nhanh phát sinh lập tức bên phía lệch trương lực. Không có pha giật từng hồi, nhันh giống như rung giật nhẫn cầu, có nghĩa là hứa hẹn bán cầu não bên kia.

Léch nhán cầu liên hợp khi đê yên hoặc vận động mồi liên hợp không hoàn toàn khi xoay đầu, chỉ rõ tổn hại ở bán cầu não bên phía liệt nhẹ nhìn chằm chằm, hoặc hư hại thủy trán bên đối diện. Liên hợp này có thể sớm tắt như sau: "mất nhán về phía tổn thương bán cầu, và nhìn di chỗ khác trong tổn thương não". Thường thường có thể khắc phục léch mắt kết hợp với tổn hại thủy trán bằng cách xoay đầu nhanh. Động kinh cũng có thể gây léch mắt ngược lại cùng với những vận động nhịp nhàng giật mạnh về phía nhìn chằm chằm. Trong những trường hợp hiếm, mồi có thể mray ngược về chỗ khác với bên tổn thương bán cầu sau "mất nhìn nhầm".

Một cái bẫy lớn khi chẩn đoán hòn mê có thể xảy ra khi những vận động phản xạ mắt bị loại bỏ do thuốc. Mắt thường chuyển động cùng với đầu, đều xoay giống như bị khóa chặt tại chỗ, cho nên gọi tên già mao tổn hại giải phẫu của thần não. Dùng quá liều phenytoin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, và thuốc ngủ thường là nguyên nhân, cũng như thuốc thoái do rượu, phenothiazin, diazepam và thuốc phong bế co-thần kinh như aecetylcholin. Động từ bình thường về kích thước và phản ứng với ánh sáng sẽ phân biệt với hầu hết các hòn mê do thuốc với tổn hại thần não (trừ khi nhồi máu cầu não hoặc xuất huyết, khi đó động từ thu nhỏ). Không có đáp ứng mắt-khuỷ và đồng tử nở giãn cố định có thể xảy ra khi ngô độc glutethimid. Đồng tử nhỏ, ở chính giữa, không phản ứng cũng có thể xảy ra khi nồng độ thuốc ngủ cao trong huyết thanh, hoặc phát triển sau nước (xem ở dưới).

Mặc dù một mình phản xạ giác mạc ít khi có ích, nhưng nó có thể làm chung cho các vận động mắt bất thường, bởi vì nó cũng tùy thuộc vào sự toàn vẹn của đường dẫn truyền cầu não. Khi chạm vào giác mạc bằng một que bông, thì có một đáp ứng có thể thấy là khớp nhanh mi mắt hai bên. Đáp ứng giác mạc có thể mất khi dây thần kinh hướng tâm, dây thần kinh 7 ly tâm, hoặc những tương liên phản xạ của chúng bên trong cầu não bị hư hại. Đáp ứng ly tâm bình thường có ở hai mắt, cũng với khớp hai mi mắt. Các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh làm giảm hoặc loại bỏ các đáp ứng giác mạc rất sớm sau khi các vận động phản xạ mắt bị té liệt nhưng trước khi các động từ không phản ứng với ánh sáng.

**Hỗn hấp.** Người ta chú ý rất nhiều đến mâu hỗn hấp khi chẩn đoán hòn mê, song nó có giá trị cùntr một cách vô thức. Thở nồng, chậm, đều, gọi lên say

sụp do chuyển hóa hoặc do thuốc. Thở nhanh, sâu (thở Kussmaul) thường thường ngủ ý nhiễm acid do chuyển hóa, song cũng có thể xảy ra trong các tổn thương cầu-não giữa. Thở Cheyne-Stokes theo dạng chu kỳ kinh điển, kết thúc bằng một thời kỳ không thở ngắn, có nghĩa là hư hại nhẹ hai bên cầu hoặc loại bỏ do chuyển hóa và thường đi kèm hòn mê nhẹ. Thở hồn hồn, nín thở khi thở vào, phản ánh tổn hại hai bên ở thần não dưới và được coi là kiểu thở tận số của tổn hại não nặng. Ở bệnh nhân nào đã chết, các động tác giống như thở nồng kèm theo uốn vòng cung về phía sau, không đều, không lặp lại có thể bị kích thích do tăng CO<sub>2</sub> huyết hoặc thiếu O<sub>2</sub>, và có lẽ sinh ra do cột lưng cổ và tủy ở dưới cơn sống sót. Những thay đổi hô hấp chu kỳ khác thường không có giá trị chẩn đoán các tổn thương tại chỗ cụ thể.

#### NHỮNG HỘI CHỨNG GIỐNG HỒN MÊ VÀ NHỮNG TRẠNG THÁI CỦA LIỀN QUAN

Quan sát đơn giản bệnh nhân không có khả năng kích động là đặc trưng do hầu hết tình trạng hôn mê. Tuy vậy, nhiều hội chứng xuất hiện làm cho bệnh nhân không đáp ứng hoặc vô tri, vô giác, song được xem xét riêng, vì những đặc điểm khác thường của chúng.

**Thở trọng thực** vật xảy ra ở bệnh nhân trước hôn mê, song sau đó mở mắt, có vẻ như tỉnh dậy, có thể ngáp, nói lắp bắp, cầm nắm bằng tay và ngẫu nhiên vận động đầu hoặc chi. Những cái này kết hợp với dấu hiệu hư hại rộng ở hai bán cầu não, nghĩa là dấu hiệu Babinski, giữ tư thế mắt não hoặc mắt vỏ não, không đáp ứng với kích thích thị giác, không rung giật nhán cầu điều chỉnh khí thở tiền đình-mắt. Các chức năng của hệ thần kinh tự chủ tim-mạch, điều nhiệt và kiểm soát thần kinh-nội tiết vẫn còn và có những lúc hoạt động quá mức. Dáng nhất xem hội chứng này là điện loạn năng do hư hại toàn bộ vỏ não và khác phần não với chứng cảm lạng không vận động (mô tả ở dưới), bởi mất hoàn toàn khả năng đáp ứng với các mệnh lệnh hoặc giao tiếp! Chứng cảm lạng không vận động, hoặc hòn mê chập chờn là tình trạng ở một bệnh nhân có vẻ hoàn toàn hoặc một phần tinh túc, nhưng bất động và im lặng. Tình trạng này có thể là kết quả của chứng não nước hoặc có thể xảy ra khi có khối u ở vùng não thái 3, hoặc tổn thương ở hồi não hình bó khuy hoặc ở những phần khác thuộc cả hai thùy trán.

**Chứng mất ý chí** là một dạng nhẹ của chứng cảm lâng không vận động, trong đó bệnh nhân ít vận động và đáp ứng chậm, song thường thường trả lời đúng. Tồn thương ở vùng chung quanh cổng hoặc não trung gian dưới có thể gây ra một tình trạng tương tự, trong đó nổi bật là nói lú nhíu. **Hội chứng khóa kín** (hỗn mê giả) mô tả những bệnh nhân, tình táo, song không cử động một cách chọn lọc, nghĩa là không hề nói hoặc cử động chi, mũi hoặc yết hầu. Cái này có thể là kết quả của nồi máu hoặc xuất huyết ở bụng cầu não, cắt ngang mọi đường dẫn truyền vỏ-lưng và vỏ hành tuy di xuống, song miễn trừ hệ khích động RAS. Vận động mắt theo chiều đọc và nhảy mắt nói chung bình thường bởi các chức năng này của não giữa nằm bên ngoài khu vực nồi máu của huyết khối động mạch dày. Những vận động này của bệnh nhân có thể báo cho người khám biết. Một tình trạng tình táo tương tự giả vờ không đáp ứng có thể xảy ra trong những trường hợp nặng viêm da thần kinh cấp tính, hoặc nhược cơ nặng, kết quả của liệt hoàn toàn cơ và bộ cơ hành tuy. Khác với đặc quyền do động mạch dày, vận động mắt theo chiều đọc không được miễn trừ một cách chọn lọc trong các bệnh của các dây thần kinh và cơ này.

Một vài tình trạng bệnh tâm thần giống như hỗn mê bởi vì cũng gây ra không đáp ứng thực sự. Chứng khẩn trương là một từ chung chỉ các vận động riêng biệt khẩn trương kết hợp với loạn tâm thần nặng. Ở hình thái giảm vận động diễn hình khẩn trương bệnh nhân có vẻ tình táo, mở mắt song không có vận động tay ý hoặc đáp ứng; mặc dù nhảy mắt tự phát và có vẻ không có gì lo lắng. Có thể kết hợp với "mềm nhát sấp". Khi đó, chỉ giữ nguyên tư thế khi người khám nâng lên.

Khi khởi những bệnh nhân này nhỏ hoàn toàn mọi sự kiện xảy ra khi bị sảng sở khẩn trương. Những bệnh nhân **chuyển hóa giả hỗn mê** (suất thần) có những dấu hiệu chỉ rõ chủ ý tỏ ra hỗn mê. Họ có thể chống lại lật mi mắt, nhảy mắt khi giữ mi mắt kéo lên và chuyển động mắt, đồng thời với xoay đầu, mọi dấu hiệu đều làm ta nhầm với hư hại não.

#### KẾT NGHIỆM TRONG HỖN MÊ

Bốn xét nghiệm hay dùng nhất để chẩn đoán trong hỗn mê: phân tích máu và nước tiểu về mặt hóa-độc chất học, CT hoặc MRI, điện não đồ và khám nước não tây (CSF).

Xét nghiệm sinh hóa máu được làm thường để để tìm các bệnh não do chuyển hóa, độc chất hoặc do thuốc gây nên. Lách lạc chuyển hóa lớn nhất gặp trên lâm sàng là các lách lạc chất điện giải, Ca, ure nitrogen huyết, glucose, và rối loạn hoạt động gan. Phân tích độc chất học có giá trị trong bất cứ trường hợp hỗn mê nào không chẩn đoán rõ ràng ngay lập tức được. Tuy vậy, có thuốc ngoại lai hoặc độc tố, nhất là rượu, không bao gồm các yếu tố khác, nhất là chấn thương đầu, có thể không góp phần vào trạng thái lâm sàng.

Khái niệm về CT bình thường là loại trừ được các tổn thương giải phẫu không phải là nguyên nhân hỗn mê là một sai lầm. Nỗi mòn bên cầu sôm, tổn thương nhỏ ở thận não, viêm não, cắt đứt cơ giáp các axon, kết quả của chấn thương đầu kín, não không bị tràn ngập kết hợp với não chết, huyết khối ở các hảng động đọc và s máu dưới màng cứng đều có mức độ giật giống như nỗi ghen kẽ, là những tổn thương mà CT không phát hiện được. Tuy nhiên, trong hỗn mê không rõ nguyên nhân, nên làm sớm CT để đánh giá. Trong những trường hợp nguyên nhân thấy rõ trên lâm sàng, CT có giá trị xác minh và xác định mức độ lớn của tổn thương.

Điện não đồ ít có giá trị của chẩn đoán trong hỗn mê, trừ một vài ngoại lệ trong hỗn mê do động kinh đang tiếp diễn không nhận biết trên lâm sàng, viêm não do virus herpes, và bệnh Creutzfeldt-Jacob. Tuy vậy làm điện não đồ đem lại những thông tin quan trọng về tình trạng điện-sinh lý chung của vỏ não, và những chỗ không đối xứng có thể chỉ ra các tổn thương một bên mà CT không nhìn thấy. Mức châm cơ bản của điện não đồ là có ích để so và theo dõi mức độ nặng của bất cứ bệnh não nào ban nào. Mẫu điện não đồ của "hỗn mê alpha" là một loại riêng. Nó được xác định bằng hoạt động lan rộng không thay đổi từ 8-12Hz ở trên mặt, giống như nhịp alpha bình thường khi thức, song không đáp ứng với kích thích của môi trường. Hỗn mê alpha là kết quả của tổn hại chủ yếu cao hoặc tổn hại toàn bộ vỏ não, và có tiền lượng xấu. Hỗn mê do giảm tải động kinh giai đằng, không có biểu hiện lâm sàng cũng có thể phát hiện bằng điện não đồ. Hoạt động sóng alpha bình thường trên điện não đồ cũng có thể cảnh báo các nhà lâm sàng nghĩ tới hội chứng khóa kín. Ghi thể năng khêu gợi (thính giác và cảm giác thân thể) thường làm như là những phương pháp phụ trợ để chẩn đoán và theo dõi hỗn mê.

Chọc cột sống hiện nay phải thận trọng hơn trước đây, bởi vì CT tránh được chảy máu bên trong não và hầu hết mọi xuất huyết dưới màng nhện. Chọc cột sống trong hòn mề để chẩn đoán viêm não-màng não được dùng hạn chế, chỉ một vài trường hợp chảy máu dưới màng nhện, và trường hợp mà CT bình thường, không rõ nguyên nhân hòn mề mới dùng.

Nếu CT bình thường hoặc không dùng được, nhưng vẫn còn nghi ngờ màng não hoặc chảy máu dưới màng nhện, thì khi đó nên xét nghiệm nước não tuy để tìm bạch cầu, các vi khuẩn và xét nghiệm máu. Chứng nhiễm sắc vữa được ghi nhận bằng quay ly tâm nước não tuy trong một ống lớn, rồi so sánh phần nổi ở trên với nước. Màu vữa chỉ rõ trước đó trong nước não tuy có máu, và cho phép loại trừ một chọc hút gây chấn thương. Thêm nữa, các ống dầu và cuối bên xem cẩn để tìm số lượng bong cầu để xác định được chọc hút gây chấn thương.

#### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HỘN MỀ

Trong hầu hết các trường hợp hòn mề là một phần của một vấn đề về nội khoa đã rõ ràng như uống một thứ thuốc đã biết, thiếu O<sub>2</sub>, đột quỵ, chấn thương hoặc suy gan hay suy thận, lên danh sách đây dù mọi thứ bệnh gây ra hòn mề cũng chẳng ích lợi lâm, bởi vì nó chẳng giúp gì cho chẩn đoán. Về quy tắc chung thì nó cũng giúp được nhiều. Những bệnh gây hòn mề đột ngột hoặc cấp diễn là do uống thuốc hoặc một tổn thương não thể thẩm-xuất huyết, chấn thương hoặc thiếu O<sub>2</sub>. Hòn mề báo cấp xảy ra thường liên quan đến những vấn đề nội khoa hoặc thần kinh có trước, kể cả phổi não thử phát bao quanh một tổn thương có trước. Chẩn đoán hòn mề do vậy đòi hỏi phải quan sát những thay đổi thông thường bên trong não. Những cái này được mô tả chi tiết hơn ở chương sau, nhưng có thể tóm tắt như sau: (1) bạch cầu và xuất huyết dồi thi (bắt đầu cấp diễn song không nhanh, mòn, rúc dầu, liệt nửa người và những dấu hiệu đặc biệt ở mắt); (2) xuất huyết dưới màng nhện (bắt đầu nhanh, rúc dầu nặng, cứng gáy, mòn, tổn thương dây thần kinh 3 hoặc 6, bắt tinh thoáng qua hoặc hòn mề đột ngột ở tư thế duỗi mạnh); (3) chảy máu cầu não (bắt đầu đột ngột, đồng tử rất nhỏ, mắt phản xạ vận động mắt, mắt đáp ứng giác mạc, nhân cầu bộp bình thường, giữ nguyên

tư thế, tăng thông khí và toát mồ hôi); (4) chảy máu tiểu não (rúc dầu vùng chẩm, mòn, liệt nhẹ, nhìn chầm chích, không đứng được); (5) xuất huyết khai động mạch dày (tiền triệu thần kinh hoặc các con ngón bao trước, song thị, khó phát âm, mòn, vận động mắt và đáp ứng giác mạc bình thường, liệt nhẹ các chi không đổi xung). Đột quỵ thông thường nhất chính là nhồi máu của vùng động mạch não giữa, không gây hòn mề cấp diễn. Hội chứng não nước cấp diễn gây hòn mề có thể đi kèm nhiều thay đổi trong số, bao gồm cả xuất huyết dưới màng nhện, hoặc tổn thương làm tắc cổng não ở não giữa, do chảy máu tiểu não, u hoặc kén. Nó giãn cấp diễn đối xứng cả hai não thất bên gây rúc dầu và mòn. Não thất nở giãn nhiều hơn nữa dẫn tới tình trạng lơ mơ, có thể tiến triển nhanh tới hôn mê, với tư thế duỗi các chi, có dấu hiệu Babinski hai bên, đồng tử thường nhỏ (đường kính 1mm) và không phản ứng, vận động mắt-dầu theo chiều dọc bị rối loạn.

Nếu bệnh sử và khám thực thể không cho một chẩn đoán thần kinh điển hình nào, và đã loại trừ các nguyên nhân chuyển hóa hoặc thuốc, tài sản thu thập các thông tin ở CT, được ghi rõ ở bảng 23-1. Khám thần kinh vẫn là hòn hỏi, bởi vì nó cho phép khu trú các tổn thương ở một hoặc cả hai bán cầu, hoặc ở thần não (trừ các ngoại lobe nói ở trên). CT có ích để khu trú chẩn đoán phân biệt và bài vi nó có tính chính xác và dung được phổ biến, các chẩn đoán nhờ CT được liệt kê ở trong bảng. Phần lớn các nguyên nhân nội khoa của hòn mề được xác định không có CT hoặc CT bình thường.

**HỘN MỀ SAU CHẤN THƯƠNG DẦU** Chấn động là hình thái thông thường của hòn mề thoáng qua, có lẽ là do xoay vận các bán cầu ở chỗ tiếp giáp não giữa-não trung gian, kèm theo cải đổi ngắn hạn chức năng RAS. Hòn mề kéo dài sau chấn thương dầu là một vấn đề phức tạp và nghiêm trọng hơn (chương sau).

**CHỮA CẤP CỨU BỆNH NHÂN HỘN MỀ** Mục đích túc thời của điều trị hòn mề cấp diễn là để phòng hư hại thêm nữa hệ thần kinh. Hạ huyết áp, hạ đường huyết, thiếu O<sub>2</sub>, tăng CO<sub>2</sub> huyết và tăng thân nhiệt, cần được điều chỉnh mau lẹ và kiên trì. Giảm đường thông khí miệng-ýết hầu thích đáng để làm thông yêu cầu cho những bệnh nhân lú mờ đang thở bình thường.

**Bảng 21-1. Cách tiếp cận để chẩn đoán phân biệt hởn mờ.**

*I. Phản xạ thần não bình thường, không có dấu hiệu mờ hồn.*

*A. Tổn thương giải phẫu bán cầu não tìm thấy*

- 1- Não nước
- 2- U máu dưới màng cứng hai bên
- 3- Dụng giáp hai bên, phù, cắt đứt axon của các bán cầu do chấn thương đầu kin, chảy máu dưới màng nhện,

*B. Rối loạn hoạt động bán cầu hai bên. Không có tổn thương khồi (CT bình thường).*

- 1- Uống thuốc độc 16 (Phân tích độc chất học)
- 2- Bệnh não nội sinh do chuyển hóa (glucose, ammonia, Ca, tình thẩm thấu, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, ure, Na)
- 3- Sốc, bệnh não do tăng huyết áp
- 4- Viêm màng não (phân tích nước não tuy)
- 5- Viêm não do virus không phải herpes (phân tích nước não tuy)
- 6- Động kinh (diện não đồ)
- 7- Hồi chứng Reye (ammonia, tăng áp lực trong ao)
- 8- Tắc mạch máu do mổ
- 9- Chảy máu dưới màng nhện với CT bình thường (phân tích nước não tuy)
- 10- Viêm não-tủy rải rác cấp tính (phân tích nước não tuy)
- 11- Viêm chất trắng não xuất huyết cấp tính
- 12- Bệnh Alzheimer lâu ngày và bệnh Creutzfeldt-Jakob.

*II. Phản xạ thần não bình thường (có liệt hay không liệt dây thần kinh 3 ở một bên do đe ép), dấu hiệu vận động một bên (CT bất thường).*

*A. Tổn thương khồi một bên tìm thấy*

- 1- Chảy máu não (hạch dày, đổi thi)
- 2- Nhồi máu rộng với phù não chung quanh
- 3- Viêm não do virus herpes (tổn thương thủy chì dương)
- 4- U máu dưới hoặc chung quanh màng cứng
- 5- U kèm theo phù

6- Áp xe não kèm theo phù

7- Viêm màng máu kèm theo nhồi máu nhiều chỗ

8- Bệnh não do chuyển hóa cholesterol ở tủy thương có trước (nghĩa là đột quỵ)

9- Phong huyết tuyển yến

*B. Dấu hiệu không đối xứng kèm theo rối loạn vận động của bán cầu.*

- 1- Bệnh não do chuyển hóa với các dấu hiệu không đối xứng (khảm sinh hóa máu)
- 2- U máu dưới màng cứng cùng mặt đồ (chụp cắt lớp não, chụp mạch máu)
- 3- Xuất huyết dưới da huyết khối thiếu tiêu cầu (tiêu bản máu, đếm tiểu cầu)
- 4- Động kinh với động kinh tăng ở hoặc tình trạng sau động kinh (diện não đồ)

*III. Phản xạ thần não bất thường nhiều mức.*

*A. Tổn thương giải phẫu tìm thấy ở thần não.*

- 1- Chảy máu cầu não, não giữa
- 2- Chảy máu tiểu não, u, áp xe
- 3- Nhồi máu tiểu não, kèm theo đe ép thần não
- 4- Khồi ở bán cầu gây đe ép thần não hai bên lâu ngày
- 5- U thần não hoặc mảng myelin
- 6- Dụng giáp-chảy máu thần não do chấn thương (dấu hiệu lâm sàng, thế năng tĩnh giắc khêu gợi)

*B. Rối loạn hoạt động thần não không có tổn thương khồi.*

- 1- Huyết khối động mạch dày gây đột quỵ thần não (dấu hiệu lâm sàng, chụp mạch máu)
- 2- Thuốc quá liều lượng nghiêm trọng (phân tích độc chất học)
- 3- Viêm não-thần não
- 4- Migraine động mạch dày
- 5- Chết não

Chỉ định đặt ống nội khí quản nếu thực sự ngừng thở, giảm thông khí hoặc nôn, hoặc bệnh nhân có khả năng hít vào. Cần thông khí có giải nếu bệnh nhân ngừng thở hoặc kém thông khí, hoặc nếu có khói u trong sputum và giảm CO<sub>2</sub> huyết thì cần phun chua. Truyền tĩnh mạch naloxon và dextrose nếu

thuốc ngủ quá liều hoặc hạ đường huyết, là những khả năng xa. Thường thường cho vitamin B<sub>1</sub> lẫn với glucose để phòng bệnh não Wernick nặng thêm. Tĩnh mạch của những người lạm dụng thuốc có thể khô đặc ống thông, khi đó nên cho tiêm naloxon vào dưới da qua một kim nhỏ. Trường hợp nghỉ huyết khối ở đây với thiếu máu cục bộ não, thì cho tiêm tĩnh mạch heparin sau khi làm CT, nên nhớ rằng xuất huyết tiểu não và cầu não có phần giống với hội chứng tắc ở đây: Physostigmin do thấy thuốc có kinh nghiệm dùng có theo dõi cảm thận, có thể làm thúc tinh bệnh nhân dùng thuốc chống tiết cholin quá liều lượng, song nhiều thấy thuốc cho rằng chỉ được biến minh nếu có vấn đề loạn nhịp tim. Truyền dịch tĩnh mạch phải theo dõi cảm thận trong bối cảnh bệnh nhân kinh nặng cấp tính nào, bởi vì tăng nồng độ tăng thêm phù não. Không được đánh giá thấp tổn thương ở cổ, nhất là trước khi thử làm thao tác mắt-đầu. Rất dầu kèm theo sốt và đau hiệu màng não là chỉ định cần khám nước não tùy để chẩn đoán viêm màng não, phải *chọc nát sống ngay trong khi chờ đợi làm CT*.

Đồng tử nở giãn thường chỉ rõ có đe ép não giữa thứ phát bởi một khối bẩm sinh và cần phải làm giảm ngay lập tức áp lực trong sọ. Truyền dịch tĩnh mạch chậm hết sức để giữ huyết áp. Sau đó điều trị tăng thông khí để giữ PCO<sub>2</sub> động mạch từ 28 đến 32 mm/Hg. Điều này tác động làm giảm nhanh áp lực trong sọ, song tác dụng làm lợi ít khi kéo dài quá hai giờ. Chứa tăng thẩm thấu bằng mannitol có thể đồng thời với tăng thông khí trong những trường hợp tối hạn, song tác dụng của nó không thấy rõ trong nhiều phút. Thường tốt nhất là cho mannitol trước khi thử đặt ống nội khí quản cho một bệnh nhân ngáy có thoát vị lâm trở ngại. Có thể phải chọc não thất để làm giảm áp lực của ngáy trong sọ, lấy bôi nước não tây nứa các biện pháp nội khoa thất bại. Thực tế, mọi bệnh nhân sống được để đến phòng cấp cứu có thể được bảo vệ não khỏi bị hư hại thêm bằng những biện pháp này cho đến khi có thể điều trị dứt khoát. Dùng thuốc ngủ liều cao ngay sau khi ngừng tim qua các nghiên cứu lâm sàng thấy không có lợi, tuy có thể giúp ích làm giảm áp lực trong sọ cấp thời trong những hoàn cảnh đặc biệt.

**CHẾT NÃO** Chết não là do ngừng hoàn toàn dòng máu não và nhồi máu toàn bộ não ở giai đoạn mà các chức năng tim mạch và hô hấp vẫn còn, nhưng

sau này cần phải hồi phục nhân tạo. Đây là kiểu duy nhất mất chức năng não không thể thay đổi mà luật pháp thừa nhận là chết. Người ta đã đưa ra nhiều tập hợp tiêu chuẩn đại khái tương đương nhau để chẩn đoán chết não, và điều chủ yếu là gán vào những tiêu chuẩn được tán thành và công nhận tại từng vùng như một mẫu chuẩn thực hành. Các tiêu chuẩn lý tưởng là những tiêu chuẩn đơn giản và tiến hành bên giường bệnh, cho phép chẩn đoán không bị nhầm. Vô não bị phai hủy rộng thường thấy rõ trên điện não đồ dâng điện và không đáp ứng với môi trường, hư hại não giữa thể hiện bằng đồng tử không phản ứng với ánh sáng, hư hại cầu não, không có phản xạ mắt tiền đình và giác mạc, và rối loạn chức năng tuy bởi ngừng thở. Sự quan sát trong một thời gian thường thường từ 6 đến 24 giờ là nên làm, điều đó chứng tỏ trạng thái này là đúng. Đồng tử không cần giãn hoàn toàn nhưng không co. Không có các phản xạ lưỡng cung không cần thiết bởi vì cột lưỡng vẫn còn hoạt động trong nhiều trường hợp. Luôn luôn phải loại trừ khả năng suy sụp năng hé thần kinh do thuốc, hoặc hạ nhiệt.

Chứng minh sự ngừng thở thường đòi hỏi PCO<sub>2</sub> phải khá cao để kích thích thở. Có thể thực hiện biện pháp này an toàn cho hầu hết bệnh nhân bằng cách bỏ máy thở nhân tạo và bơm O<sub>2</sub> qua ống nội khí quản nối với một nguồn cung cấp O<sub>2</sub>. Ở những bệnh nhân đã chết não, trường lực CO<sub>2</sub> tăng lên khoảng 2mm/Hg/l phút trong lúc ngừng thở. Sau một khoảng thời gian thích hợp PCO<sub>2</sub> trong động mạch ít nhất phải trên 50mmHg (đã có gọi ý mức cao hơn) để cho test có ứng nghiệm. Tồn thặng ở hố lớn sau đe vào thần não, các thuốc gây trầm cảm hé thần kinh và hạ nhiệt sâu, có thể có giả vờ chết não, song cộng thêm vào các ghi nhận đã được thừa nhận để chẩn đoán sẽ tránh được những sai lầm này. Chụp cắt lớp não hoặc chụp động mạch não có thể dùng để chứng minh không có dòng máu não khi chết não. Các kỹ thuật này có hiệu lực nhanh song thường nặng nề và đắt tiền, và không có liên hệ rộng rãi với bệnh lý.

Không có áp lực ngầm phải chẩn đoán chết não, trừ phi khi ghép cơ quan hoặc cung cấp tài nguyên khó khăn (chứa tăng cường).

Mặc dù hoàn toàn hợp lý là cất máy thở nhân tạo đi khi bệnh nhân đã chết não, sau khi giải thích riêng cho gia đình, nhưng không bắt buộc phải làm như thế và một số thầy thuốc lại thích chờ mất tim

mạch, thì không tránh khỏi tiếp theo chết não nếu bỏ hoàn toàn sự giúp đỡ y học, thường thường trong vòng một tuần.

#### TIỀN LƯỢNG CỦA HỒN MẸ.

Việc quan tâm dự đoán kết quả của hôn mê thường về cung cấp các tài nguyên y học, và giới hạn sự giúp đỡ cho những trường hợp không còn hy vọng. Để xác định ngày giờ, thì không có tập hợp các dấu hiệu lâm sàng nào, trừ dấu hiệu chết não, bảo đảm dự đoán kết quả của hôn mê. Trẻ em và người trẻ có thể có những dấu hiệu lâm sàng báo điềm xấu như phản xạ thần não bất thường, nhưng vẫn khởi. Cho nên mọi dấu hiệu để tiên lượng chỉ nên coi là những chỉ dẫn xấp xỉ, và những xét đoán y học phải kiềm chế thận trọng, dựa vào các yếu tố khác như tuổi, bệnh nằm bên dưới, bệnh nội khoa toàn thân và những mong muốn mà bệnh nhân bộc lộ trước đó. Trong một cố gắng thu thập các thông tin dự báo trên một số lượng lớn bệnh nhân có tổn thương ở đầu, người ta đã lập ra một hệ thống cho điểm "thang hôn mê", có giá trị đoán trước, theo kinh nghiệm trong những trường hợp chấn thương não (xem chương sau). Những điểm cao bao gồm tỷ lệ chết của 95% ở những bệnh nhân mà phản ứng đồng tử hoặc vận động phản xạ mất không có sau 6 giờ khi bắt đầu hôn mê; và 91% nếu đồng tử không phản ứng sau 24 giờ (trong đó có 4% khôi hồi).

Tiền lượng hôn mê không do chấn thương khôn hơn bởi vì các bệnh kết hợp không thuận nhất. Những dấu hiệu bắt lỗi ở những giờ đầu sau khi vào viện đã được báo cáo là không có phản ứng đồng tử ở bên nào cả, không có phản xạ giác mạc hoặc không có đáp ứng mắt-tiền đình. Một ngày sau khi bắt đầu hôn mê, những dấu hiệu nói trên, cộng với nhiễm màng và không có trương lực cơ sẽ báo trước là chết hoặc tàn phế nặng, và 3 ngày sau, các dấu hiệu đó sẽ lâm tăng thêm dự báo kết quả xấu. Ở nhiều bệnh nhân, việc kết hợp cụ thể các dấu hiệu báo trước có thể không làm được nên "thang hôn mê" mất giá trị. Dựa vào các thể năng khêu gợi thì gần đây đã tỏ ra giúp ích cho việc tiên lượng ở những bệnh nhân bị tổn thương ở đầu và sau khi ngừng tim. Không có thể năng khêu gợi của vỏ não hai bên về cảm giác thần thể thì chúng ta sẽ chết hoặc có một trạng thái thực vật trong hầu hết các trường hợp. Khêu gợi rõ hơn là hỗ trợ đây đủ cho mọi bệnh

nhân trừ những người nào mà các dấu hiệu rõ ràng gợi lên một kết quả xấu hoàn toàn. Các thay đổi thực hành tỏ ra ít miễn cưỡng hơn khi ngừng hồi sức những bệnh nhân chết não, ví dụ đoán trả nên đáng tin cậy hơn và khả năng cung cấp hạn chế hơn.

## 22. CÁC RỐI LOẠN VỀ LỜI NÓI VÀ NGÔN NGỮ

Ngôn ngữ và lời nói là chức năng cá đối với giao lưu xã hội và đời sống tinh thần. Khi bị rối loạn là do hậu quả của bệnh não, sự mất mát vượt quá mức của nó, điều hoặc ở mức độ nặng.

Các từ của lời nói và ngôn ngữ thuộc về những hoạt động phức tạp của não nhưng chưa được hiểu rõ. Hai từ này không đồng nghĩa.

Lời nói bao hàm thực thi các kỹ năng học được của các hệ thống phát âm, tay, thính giác và thị giác trong giao tiếp. Những kỹ năng này bao gồm phát âm các từ, những thay đổi trọng âm, diễn cảm và âm điệu, sản sinh các dấu hiệu đồ thị trong định hướng không gian được chấp nhận, vùng riêng biệt của thính giác lời nói ra và phân loại như đối với người nói; vùng riêng biệt của thị giác lời viết ra hoặc in ra; các mẫu tìm bằng thị giác bao gồm việc thử đọc một bài viết, và dùng những hành vi khác ít cụ thể hóa hơn; suy giảm các kỹ năng này làm ngắn cảm giao tiếp, ngoài rối loạn riêng trong việc sử dụng ngôn ngữ, khi còn nguyên vẹn, các kỹ năng này chỉ dù dễ giao tiếp cơ bản, như giao tiếp giữa hai người không nói cùng thứ tiếng.

Ngôn ngữ có ý nghĩa rộng hơn và thuộc về sự chọn lọc và sắp xếp trật tự thành một loạt những từ của một người theo các quy tắc cho phép một người dùng các thể thức lời nói, để thay đổi hành vi của người khác và để biểu đạt hoạt động của não, nhưng chưa được hiểu rõ mà ta gọi là nr dhy. Rối loạn sử dụng ngôn ngữ thường thường đi kèm rối loạn lời nói do rối loạn hoạt động não, gọi là mất nói, hoặc đúng hơn là vùng nói.

### TÌNH TRẠM CỦA NÃO VÀ QUAN HỆ CỦA NÓ VỚI LỜI NÓI VÀ THUẬN TAY

Mặt trời được suy ra từ chỗ mắt, tay, hoặc chân được ưu chon hơn để làm những động tác phức tạp, rắc rối. Sự ưu thích đó ở những người này hoàn toàn

hơn những người khác. Lý do là dùng tay, chân hoặc mắt tùy thuộc những yếu tố di truyền, giải phẫu và một phần học được. Có trên 90% số người thuận tay phải. Thuận tay trái có thể là di truyền hoặc là kết quả của bệnh ở bán cầu trái khi còn nhỏ. Thuận tay và tinh trội của não có thể không phát triển được ở một số người và một số già đình. Có sự khác nhau về giải phẫu và các bán cầu trái và phải (không trái). Một phẳng thái dương, một phần của vùng ngôn ngữ Wernicke lớn hơn ở bán cầu trái của những người thuận tay phải. Nhiều trẻ em có thay đổi khi còn nhỏ tuổi từ tay trái sang tay phải (nhắn trái thay đổi), bởi vì thuận tay trái là một tổn thương trong thế giới thuận tay phải. Rối loạn ngôn ngữ phát sinh hầu hết ở những người thuận tay phải khi hư hại não một bên, ảnh hưởng đến bán cầu trái. Tổn thương ở bán cầu trái cũng giải thích được hầu hết các rối loạn ngôn ngữ ở người thuận tay trái, ngay rằng tinh trội của não có thể khác nhau đối với những chức năng khác nhau.

#### RỐI LOẠN NGÔN NGỮ TRONG THỰC HÀNH Y HỌC

Có thể chia các rối loạn ngôn ngữ thành 4 loại:

1. *Mất nói*: là tình trạng mất đi nhiều đặc biệt sự sản xuất hoặc hiểu lời nói và ngôn ngữ do một tổn thương não miễn phí. Từ có giới hạn hơn và thường được dùng là *mutatio*.

2. *Khó phát âm*: là một khuyết tật cấu âm. Khuyết tật này là những rối loạn vận động thuần túy ở các cơ của cấu âm, trong khi các chức năng tâm trí vẫn nguyên vẹn, có thể do liệt nhão hoặc liệt cứng, cũng đỡ, co rút lặp đi lặp lại (nói lắp bắp) hoặc thất điệu.

3. *Mất tiếng hoặc phát âm khó*: là mất tiếng nói do bệnh ở thanh quản hoặc do sự phản ứng thần kinh của thanh quản.

4. *Những rối loạn ngôn ngữ lú lẫn* cùng với những bệnh gây mê sảng và điện loạn (xem chương 23). Lú khai mất lời nói và ngôn ngữ bị rối loạn là một phần của rối loạn chung các chức năng não.

**MẤT NÓI HOẶC VUNG NÓI** Thành một định hướng chung, hầu hết tổn thương dẫn tới mất nói xảy ra ở vùng chung quanh rãnh Sylvius (trán, thái dương, và đỉnh) của bán cầu não trái, nghĩa là phía bên trái của những người thuận tay phải. Vị trí giải phẫu của tổn thương thường có đặc điểm trên CT hoặc chụp vùng đôi tay (MRI).

Bệnh của chất xám trên mặt não gây ra suy giảm có ý nghĩa nhiều hơn so với u giáp hạn ở chất trắng, khu trú rộng ở chất trắng thường phải có kích thước lớn thì mới gây suy giảm lời nói hoặc ngôn ngữ. Nhồi máu hoặc tổn thương của chất trắng với đường kính lumen hoặc nhiều hơn thường kết hợp với suy giảm chóng hối, nhát dần về mặt chức năng trong vòng vài tuần hoặc vài tháng.

Suy giảm do các tổn thương cấp diễn thường dễ chứng minh nhất ở giai đoạn cấp tính. Tình trạng tốt lên sau vài tuần đến vài tháng trong môi trường hợp, trừ phi có tổn thương lớn ở mạch máu, các u đang tiến triển. Địa điểm có ý nghĩa hơn là kích thước của tổn thương; địa điểm quyết định các đặc điểm định tính của tổn thất, còn kích thước quyết định mức độ nặng của hội chứng. Hơn nữa, suy giảm chức năng lời nói nổi bật hơn trong các tổn thương nhỏ, trong khi những rối loạn ngôn ngữ lớn không liên quan lời nói trong các tổn thương lớn.

Tổn thương ở trước rãnh Sylvius chủ yếu làm rối loạn các động tác nói, tuân tự từ chúng cảm, đến cảm âm lèch lạc, đến chuyển tiếp rối loạn từ âm tiết này sang âm tiết khác, đến đặt câu bất thường, diễn cảm và âm điệu. Những tổn thương ở sau hơn thường gây đe dọa, nói và các cấu trúc khác ở miệng hầu sai vị trí, kèm theo sai sót do một số âm tiết đi trước xảy ra ngoài chuyển đoạn. Tổn thương chung quanh rãnh Sylvius sau bao gồm thủy thai dương trên và bồi nôn thỉnh giác của nó, biểu hiện bằng hiểu lung tung các lời nói, kết quả là không nhắc lại được các câu nói.

Suy giảm ngôn ngữ không liên quan lời nói ít liên quan hơn với bệnh lý giải phẫu. Theo các nhận xét giải phẫu bệnh lý có thể tách riêng các các rối loạn ngôn ngữ thành 2 nhóm lớn. Những tổn thương rộng ở trước bao gồm phần lớn nắp trán (vùng nằm phía trên thùy đảo) và bán thân thùy đảo đưa đến mất ngữ pháp, câu nói hết sức rút ngắn, hầu hết từ nhỏ đều không có và giữ lại những từ phục vụ chủ yếu chức năng vị ngữ, thán ngữ hoặc danh từ. Bệnh nhân còn có thể nói "hi"; "no"; "hello", hoặc dùng những danh từ đơn giản như là: bóng, đình, khóa. Tổn thương lớn sau rãnh Sylvius hầu hết chỉ rõ cái ngược lại, với những yếu tố nói đơn giản, bỏ hoặc thay thế trong đó câu trả lời mong muốn chỉ ước chừng (loạn nói). Loạn nói có thể phát âm sai (loạn nói chủ), hoặc chọn từ sai (loạn lời nói). Loạn nói lời có thể gần đúng từ mong muốn có âm tương tự hoặc vẫn

tương tự (loạn lối nói hình thức) như "stop" thay cho "stop", hoặc có nghĩa tương tự (loạn lối nói ngữ nghĩa) như "slow" thay cho "stop". Rồi loạn kiêu ngôn ngữ cả lối think giác và thi giác xảy ra trong cả hai loại loạn nói kén.

Những tổn thương ở xa vùng sylvius hoặc không gây rối loạn các khả năng giao tiếp của người, hoặc chỉ làm chúng thay đổi một cách thứ phát. Một ví dụ là tổn thương các thùy trán trước, đặc biệt phần giữa và phần hố mắt làm rối loạn mọi hoạt động vận động và thường đưa đến thiếu chú ý và đáp ứng (mất ý chí). Gần với trạng thái cảm không vận động (xem chương 21).

Lỗi nói vẫn tắt, ngữ lưu giữa các câu, không có khả năng đọc thoại và kể chuyện. Tổn thương rộng ở thùy chẩm làm rối loạn đọc, giảm sử dụng mọi kích thích thi giác và từ vựng.

Tổn thương đối thị và não sâu làm mất tinh thần và gây ra các trạng thái dao động hoặc lờ dăng, mất phương hướng, do đó làm vỡ các từ (dùng từ mới), các câu, và nói dài, không kèm theo được (chứng nói nhiều). Kích thích mạnh để làm tăng nhất thời mức nhận thức và tinh thần, cho thấy những bệnh nhân này có cơ chế ngôn ngữ nguyên vẹn.

Bản cầu không trôi cung cấp cơ chất cho nhiều kiểu hành vi, đáp ứng vận động bắt chước, luồng trước về mặt xã hội (cuối, bắt tay, phản ứng khiêm tốn) và tự chăm sóc (tắm rửa và ăn uống); tránh ứng xử với kích thích độc hại, khả năng so sánh chéo bằng thi giác khi chỉ có những chữ đơn giản và tranh ảnh. Do đó, các thử nghiệm khêu gợi những ứng xử này không giúp gì cho chức năng của bản cầu trôi đối với ngôn ngữ.

Tổn thương vùng trán (vận động) thường gây ra những hội chứng độc lập tổn thương các vùng sau (cảm giác): vùng nói có thể phân loại thành vận động (Broca) hoặc cảm giác (Wernick), và có thể cụ thể hóa hơn nữa là khu trú dưới vỏ, vỏ và qua vỏ. Tổn thương dưới vỏ cắt đứt các phòng chiếu lý thần hoặc hướng tâm của "trung tâm" vỏ não; tổn thương vỏ não bao gồm chính các trung tâm; tổn thương qua vỏ tách riêng các trung tâm với nhau, là một loại "mất nói dẫn truyền", hoặc với các vùng khác của não liên quan đến lỗi nói. Những khái niệm cơ bản này cho ta một cái khung có ích để phân loại các chứng mất nói, nhưng không phải là những hướng dẫn thích đáng để tìm vị trí và kích

thuật của tổn thương.

**CÁC KIỂU MẤT NÓI.** Rối loạn lời nói và ngôn ngữ có thể là kết quả của nhiều loại bất thường. Việc phân loại dựa trên dạng trôi, cơ sở dự đoán sinh lý và tâm lý, giải phẫu học của các bệnh nằm bên dưới. Phân loại trình bày ở đây dựa trên định khai giải phẫu và lâm sàng (xem bảng 22-1). Về tiền lượng thì có ích để quản lý, đặc biệt là để chọn các biện pháp điều chỉnh trong trị liệu.

Cũng có thể phân loại mất nói theo mức độ nặng nhẹ cản trở sản sinh lời nói và dòng nói. Mất nói lưu loát có đặc điểm là nói các âm tốt, nhiều điệu và dòng có bản bình thường, mặc dù không có ý nghĩa ngôn ngữ. Mất nói không lưu loát, có đặc điểm là chậm, câu âm cầu và câu từ không đúng. Tổn thương thường thấy trán trội.

**Mất nói hoàn toàn.** Ở đây tổn thương gây ra phá hủy một phần lớn các vùng nói và ngôn ngữ của đại bán cầu não, gây suy giảm mất nói tối đa, và ít có cơ hội tái lập của bất cứ hội chứng mất nói nào. Nhồi máu do tắc động mạch não trái trong và giữa là nguyên nhân hoặc xuất huyết rộng, u lớn, hoặc chấn thương là trách nhiệm. Trong những trường hợp hiếm, khởi nhanh nguyên nhân chủ yếu là thiếu máu cục bộ thoáng qua do cục tắc vỡ ra, phù sau chấn thương và liệt sau cơn giật, hiếm khi gặp sốt cao, nhiễm khuẩn hoặc giảm Na huyết có thể gây thoáng qua một tái phát nhất thời mất nói do một tổn thương cũ.

Hầu hết bệnh nhân mất nói hoàn toàn có thể nói được một ít từ, họ không viết hoặc không đọc được, chỉ hiểu một ít từ và câu nói của những người khác. Những dấu hiệu có liên quan bao gồm liệt nửa người bên phải, té nửa người và bản mạnh đồng danh. Tình trạng ý thức có thể thay đổi và tinh thần hoàn toàn đến hôn mê. Bệnh nhân tinh thần có thể tham gia các cử chỉ thông thường như chào hỏi, có thể rõ rệt khiêm tốn và phản ứng né tránh, có thể tự chăm sóc mình. Sự xuất hiện sớm các từ phát âm rập khuôn rõ ràng như "hi" và "yes" thường là những dấu hiệu khích lệ sai, chúng có thể phản ánh chức năng thoát ức chế của bản cầu phải. Với thời gian có thể thấy mức độ hiểu lời nói, và có thể nói được một ít từ.

#### **MẤT NÓI BROCA (MẤT NÓI VẬN ĐỘNG LỚN)**

Từ này dùng để chỉ một hội chứng phức hợp mô tả sự thật bại về các mặt vận động nói và viết, kèm

**Bảng 22-1. Phân loại căn rết loem mới mẻ**

Khu trú giài phẫu	Biểu hiện lâm sàng	Nguyên nhân	Triệu chứng lâm sàng kết hợp
<b>NHỮNG HỘI CHỨNG LỚN</b>			
Mỗi nốt trên bộ	Tổn thương rộng ở thùy trán định và thái dương trên trời	Mỗi nốt nổi thiêng, mỗi nốt không hai lỗ, viêm biểu môn ngọt màu vôi.	Nhồi máu trong các nhánh của động mạch cảnh trong hoặc động mạch não giữa; chấn thương, u.
Mỗi nốt'Brien	Tổn thương sờ và đau ở vùng trán và thái dương	Mỗi nốt không lõi kost, cùi nốt nhủ ngọt; cấu âm kèm, không thành câu, có thể cảm giảm, mất huyễn, u.	Nhồi máu trong các nhánh của cánh trán trên động mạch não giữa, xuất huyết, u.
Mỗi nốt Wermick (mỗi nốt trung ương hoặc cảm giác)	Cic cấu trúc sau rách <i>sylvius</i> của thùy đỉnh và thái dương	Nơi không trồi chảy; hoen tein không biến khôi nốt, không đọc được hoặc nhức tai các nốt và chỗ máu đọc; không nói được lập nối chúng.	Nhồi máu, các nhánh phân chiết của động mạch não giữa; u, viêm mao khan simplex
<b>NHỮNG HỘI CHỨNG MẤT NƠI TRUNG LƯƠNG NÓI</b>			
Mỗi nốt dẫn truyền	Bô trên nách <i>syphilis</i> , tiểu thùy đỉnh dưới	Lợn nốt, khó thở, ợ kít và đọc tên nhiều biến dạng, hiểu thích đang lối nói và chữ viết	Tê nửa người bên đối diện hoặc bùn mạch đồng danh, rung giật nhầm câu đùa thường.

Chủ yếu tính giấc (điếc từ thuần túy)	Tồn thường hoặc nhanh thời đồng thời	Nghệ thuật bị rõ hơn; không nhắc lại được một câu hoặc viết được một câu chính tả	Nhớ mèm, u, lấp xe	h khai thác
Chủ yếu thị giác (vung đọc càng шир vùng viếng).	Tồn thường định- chỗ	Nghe ngữ cảnh bị nhiều hơn nghé, không thể viết hoặc đọc	Nhớ mèm, u, mèm huyết thùy mèm	Bản mạnh
<b>NHỮNG HỘI CHỨNG KHÁC</b>				
Mù từ thuần túy.	Vô tri châm-thể vẫn, vò mào ghìn kẽ và thê-chai sau (splenium)	Nghé ngữ cảnh và viết bình thường, không đọc được	Nhớ mèm các nhánh động mạch não sau, u, chảy máu thay đổi	Bản mạnh
Các khu vực lồi nói bị tách riêng	Nhớ mèm, thiếu mèm cục bộ ở vùng giáp ranh giữa các nhánh của động mạch não trước, gần và sau.	Nói nhả nhẽ; nói lắp	Hà hụt/cấp nhất trong hoặc thiểu cory, ngừng tim	Kém tinh túc và kém đáp ứng, hai chân yếu
Quên - mèm nói	Tồn thường sau thủy thai đẻ, hồi hồi cát ngứa và cảm cúng	Không nhớ tên các vật hoặc các phản ứng với khoa nhô/cát mèm	U, bệnh Alzheimer Nhớ mèm các nhánh động mạch não sau; viêm não do herpes simplex	Mất vận hành; chết lưu; không có bất thường về vận động và cảm giác; khuyễn thí trường ở phản ứng giác trên

theo mất ngữ pháp và rối loạn ít nhiều về hiểu biết ngôn ngữ. Tuy trước đây người ta cho là do tổn thương hìn ché ở hòn não trán dưới (vùng Broca), hội chứng này là kết quả của một tổn thương lớn hơn bao gồm các cấu trúc vỏ não và dưới rãnh sylvius trên và thùy trán, thùy đảo. Vùng này khó nhìn rõ trên CT bởi vì sự bao hộ mỏ có vẻ lấn vào rãnh sylvius.

Hội chứng này hầu hết do tắc các nhánh trên của động mạch não giữa trái, chảy máu nhiều do tăng áp ở nhân vỏ hìn, hoặc áp xe lớn ở thùy trái, tổn thương dì cẩn, vỏ mào dưới mảng cứng, nguyên nhân viêm não ít gặp hơn.

Tổn thương nhỏ hơn so với tổn thương gây ra mất nói hoàn toàn và thường bao hàm vùng giác-dộng Rolando, gây ra té nửa người dài dằng đi kèm và hội chứng cảm giác nửa người. Mỗi khi thấy tách mắt cũng bên thoáng qua do nhồi máu thùy trán.

Ở giai đoạn cấp tính, toàn bộ cơ thể ngôn ngữ bất động và chúng cảm không tự lực, không giao tiếp và bệnh nhân không hiểu, có hội chứng mất nói hoàn toàn, bằng những phương pháp hiện nay, không thể phân biệt với nhồi máu toàn bộ vùng của động mạch não giữa trái. Trong vòng hàng tuần cho đến hàng năm, rối loạn hiểu dịa di phần nào song vẫn phát hiện được bằng thử nghiệm dùng thử tục. Hiểu tốt hơn so với nói và viết, để lại hội chứng phù hợp với mất nói vận động truyền thống.

Trong một thời gian, mặc dù hiểu được tiếng nói và có thể đọc được những mệnh lệnh thông thường, mất vận hành bộ máy lưỡi và miệng - hầu làm chậm các cố gắng làm những vận động có mục đích hoặc chỉ huy. Bắt chước những vận động của người khâm có thể làm tốt hơn là thực thi các động tác theo mệnh lệnh, và các động tác tự mình đặt ra thường bình thường, tuy không phải lúc nào cũng vậy. Một số câu rập khuôn và đơn giản hoặc câu chửi rủa thoát ra dễ hơn như "hi", "good morning" "how are you?", các từ trong dân ca có thể hát hết sức hay. Cố gắng của bệnh nhân để nói và diễn cảm trên nét mặt gọi lên họ hiểu những cái vỗ ván và sai sót của mình, và thường thường kèm theo bức bối và thất vọng.

Khi bệnh khai lên, đặc biệt ở hình thái nhẹ như mất nói vận động, bệnh nhân có thể nói to tới mức nào đó. Các từ nói lên chậm và khó nhọc. Câu âm và câu điệu của lời nói bị rối loạn. Nói không lưu loát

có dạng trọng âm không đúng, nhấn mạnh một vài âm tiết, đặt câu sai một loạt và sai tốc độ của các đoạn từ, thậm chí các câu thoát ra có tính chất nói lắp. Lời nói rối rạc và chủ yếu gồm các danh từ, ngoại động từ và nhiều tính từ quan trọng; nhiều từ nhỏ (quán từ, giới từ, liên từ) bị gạt bỏ làm cho lời nói mất ngữ pháp và có tính chất như điện báo. Còn giữ được các danh từ cho phép bệnh nhân giao tiếp mặc dù có những khó khăn cơ học và ngôn ngữ lớn. Một khi đã thiếp lắp, các cảm trả lời nói này tồn tại dai dẳng, và chỉ khai lên chút ít mặc dù phải chửa chữa nhiều năm.

Hầu hết bệnh nhân bị mất nói Broca có rối loạn viết nặng tương ứng. Nếu tay phải liệt, cũng không thể viết bằng tay trái; nếu tay còn vận động được, cũng hoàn toàn không thể viết ra những mệnh lệnh hoặc trả lời những câu hỏi, cũng như nói lên. Viết chính tả bị rối loạn nặng, mặc dù có thể chép lại các chữ và từ. Tuy vậy, khi thử nghiệm cầm thận, thấy giao tiếp bằng viết tốt hơn nói, gợi lên một sự độc lập nào đó giữa hai động tác này, như là một phương tiện truyền bá ngôn ngữ.

**Mất nói vận động nhẹ** Những tổn thương thành ổ giới hạn hơn do theo rãp trước và trên rãnh sylvius và thùy đảo gây ra những tác dụng rất kín đáo đến chế biến cơ giới lời nói. Điểm quan trọng của mất nói vận động nhẹ là trước hết nó giống với mất nói vận động lớn, trừ phi hiểu được lời nói và chữ viết. Tiêu lượng khởi sớm hoàn toàn là tuyệt vời. Thực ra, không có một ổ tổn thương nào trong số này gây ra my gián có ý nghĩa hoặc kéo dài trong việc sử dụng ngôn ngữ. Tuy vậy, ở giai đoạn cấp tính, một người nghe có kinh nghiệm có thể phát hiện dễ dàng mâu sai lầm trong lời nói và qua đó, vạch ra bản chất của sự khó khăn trong giao tiếp của bệnh nhân, ngoài này sẽ nhận rõ và nhanh chóng vì sự suy giảm đó.

Tác dụng của lời nói hoặc ổ tổn thương có những hình thái nặng. Nhồi máu vùng Broca bao gồm vỏ não thấp trước vận động kèm với vỏ não vận động của miệng-hàu, thanh hầu và bộ máy hô hấp; nhồi máu cắt đứt các vận động khéo léo của các nhóm cơ này và rối loạn vận hành sau đó trong lời nói, có hình thái chuyển tiếp bị rối loạn giữa các âm tiết và từ, và cắt đứt diễn cảm âm điệu của câu. Chỉ riêng một vùng này bị liên tục thôi thì không đủ để gây ra hội chứng lớn thuộc về mất nói Broca... Nhồi máu vùng Rolando bao gồm bốn phần vỏ não

giác-dộng, hoặc hội chứng mất điện cảm âm điện cầu xảy ra, hoặc lời nói cầu âm kém và nói nhả, trong khi tính chất mũi của giọng nói cho thấy liệt nhẹ bộ cơ mũi-hàu. *Nhất nói sau trung tâm*, định mức thường nhầm với định vị của xoang miệng cho những âm cá biệt âm nết, và toàn bộ từ. Đặc điểm nghe nhằng lời thoát ra thường bị mèo mó do vị trí sai của xoang miệng và đập vào tai vi loạn nói chung. Bối rối gây ra trong các thử nghiệm nhắc lại, đọc to và xép ra khi nói chuyện, cho nên bệnh nhân dễ quy nhầm là bị mất nói "đãn truyền".

Tồn thương ở các phần bên của thùy trán trái, trừ vùng Broca, cũng có thể gây ra một rối loạn mất nói. Thường thường đều ra của lời nói giảm và không lưu loát; nghe hiểu vẫn còn nguyên. Nhắc lại được các từ nói của người khám. Điều kiện này gọi là *mất nói vận động qua vỏ não*. Căn phân biệt với một bệnh có liên quan chất chẽ, trong đó lời nói tự phát không có (chẳng cầm), và mọi hoạt động vận động đều giảm (hết động). Cái thiếu là xung động nói và vận động. Tồn thương gây ra lan rộng hơn ở phần giữa của thùy trán, vùng vận động bổ sung và hồi não bộ khuy.

Hầu hết các ô tồn thương này đều do tắc các nhánh tiếp theo của phần trên động mạch não giữa. Các tồn thương sâu hơn, rộng hơn hoặc tắc lỗ hao gồm thân của phần trên, có thể gây ra nhiều hiểu nay giảm trên một bệnh nhân, làm cho những khác nhau cá biệt kém rõ ràng hơn là lão hóa với hội chứng mất nói Broca. Liệt nhẹ mặt, lưỡi và đôi khi tay và rối loạn vận hành ý nghĩ-vận động của mặt, và các chi bên trái không rõ thường đi kèm với rối loạn nói. Hầu hết các hội chứng này rút lui trong vòng mấy tuần hoặc mấy tháng.

**Mất nói Wernicke (mất nói cảm giác hoài trung tâm lớn)** Từ này bao gồm một loạt hội chứng xuất hiện do những tồn thương các cấu trúc sau rãnh sylvius hoặc các vùng thái dương sau, định và châm do phần dưới của động mạch não giữa cung cấp máu. Toàn bộ sự sắp xếp của ứng xử ngôn ngữ bị cắt đứt. Khi giới hạn ở thùy trán, rối loạn chủ yếu rõ ràng nhất trong các nhiệm vụ ngôn ngữ bao gồm từ nghe, và khi lán sang cả thùy đỉnh và châm trong túi nhìn.

Có gắng nói và viết trong giao tiếp cũng như nghe hiểu và nhìn hiểu đều bị ảnh hưởng, cho nên gọi sự kết hợp đó là *mất nói trung tâm*. Từ *mất nói cảm*

giác trước đây dùng để nhấn mạnh sự trái ngược với mất nói vận động (Broca). Thay thế cho câu âm khó khăn, chuyển tiếp sai, nói không có âm điện, và tập trung không cần đổi các dạng ngữ pháp là đặc điểm của mất nói Broca. Lời nói trong mất nói Wernicke lưu loát, do đó có tên là *mất nói lưu loát*. Trong những trường hợp bệnh nhân thoát ra một loại nhằng âm liệt khó hiểu, về những điều hiểu không đọc được trên một trang thử viết, không thể nhắc lại nói to hoặc chép đúng đắn, tuy có nhìn hồn hồn và xem viết thử của người khám, và giao tiếp bằng lời hoàn toàn không quen, như là một ngoại ngữ vậy. Trong trường hợp ít nặng hơn, bệnh nhân có thể nhắc lại to và chép lại, nhưng đọc lại từ nghe sai hoặc chép các từ một cách mù quáng, bắt chước cách viết của người khám, giống như không quen các từ làm thử nghiệm.

Rối loạn ngôn ngữ không chỉ đơn thuần phản ánh rối loạn nghe và nhìn. Ở trường hợp nhẹ nhất, suy giảm có thể biểu hiện bằng hiểu nhầm từ và sử dụng từ. Bệnh nhân có thể chọn từ gần đúng với câu trả lời mong muốn, các từ thường thường thuộc về cùng lớp chức năng (nghĩa là bù cái thay cho lợn), nhưng không nhầm bù cái với màu vàng (loại nhầm này gọi là loạn nói ngữ nghĩa); hoặc có thể giống nhau về âm và hình dáng (loạn nói hình thức) như "flee" thay cho "tree"; có thể nhầm cấu trúc từ, với thí không đúng, tiền tố, hậu tố không đúng (nghĩa là *thi diễn*); hoặc những nhầm lẫn khác giống như người bình thường không quen nói với ngôn ngữ đang bàn đến. Một số bệnh nhân này, tóm lại, tỏ ra bình thường hoặc nói chuyện tự nhiên. Ở hình thức nhẹ hơn hoặc về sau trong tiến trình của bệnh, lời nói giống như người mệt hoặc rối trí, và chỉ phát hiện bất thường bằng những thử nghiệm về chức năng phản ứng của ngôn ngữ.

CT và MRI là những phương pháp tốt nhất để vạch rõ định khu của tồn thương. Kết quả chụp ảnh động mạch là cơ sở không đáng tin về liên quan, bởi vì các mạch máu bị tắc thường thường do tắc máu não, thì không nhìn thấy cục tắc, vì nó tan rã hoặc trôi đi xa vào một hoặc nhiều nhánh nhỏ hơn. Chụp nhấp nháy chỉ có lợi khi tồn thương rất lớn.

#### Các hội chứng mất nói trung tâm nhỏ

Dùng lúc mất nói Wernicke tốt lên tài xuất hiện một số hội chứng nhẹ hơn. Tuy vậy, những hội chứng nhẹ này có thể có ngay từ đầu dưới dạng tương đối

thuần túy, khi chỉ có một số lượng nhỏ, giới hạn, bao gồm phần nào địa phận của phần dưới dòng mạch não giữa.

Vùng *zylvius* sau bao gồm hồi thời dương, nắp, trên ria và sau dần, bao hàm một số chức năng ngôn ngữ. Hình như những thay đổi nhỏ về cách thuộc và khu trú của tồn thương, kết hợp với những thay đổi quan trọng trong các yếu tố của mất nói Wernick. Tùy theo khu trú của tồn thương hành vi ngôn ngữ phụ thuộc vào chức năng thính giác (nghe lời nói, các âm và lời nói vang dội, liên hệ từ nói với từ viết, và cuối cùng nhắc lại và viết lại) có thể bị rối loạn một phần hoặc hoàn toàn. Điều đó cũng đúng đối với hành vi ngôn ngữ phụ thuộc vào chức năng thị giác khi thủy định trái sau bị liên lụy. Những hội chứng từng phần này gọi là mất nói dần truyền, diếc từ thuần túy, vung đọc kèm theo vung viết và mù từ thuần túy.

## MẤT HỘI DẪM TRUYỀN: TÁCH RIÊNG VÙNG NGÔN NGỮ WERNICK VÀ BROCA

Điều bất thường chủ yếu giống như mất nói Wernick. Cũng có mức độ loạn nói như thế khi tự mình nói, khi nhắc lại cái nghe được và đọc to. Tuy nhiên, it hoặc không khó khăn trong việc hiểu các từ nghe hoặc thấy. Bởi vì vùng vận động không bị ảnh hưởng, cho nên không có yếu tố khó cầu âm hoặc diễn tả. Bệnh nhân tinh thần và không nhận thức được suy giảm. Sai sót ở dạng loạn nói chữ, nghĩa là nhầm lẫn ở định vị miếng-hàm, gây ra một âm khác với ý định, có thể phát hiện được. Rồi loạn khi nhắc lại viết chính tả trở nên rõ ràng hơn khi tỷ lệ trình bày từ liệu nghe tăng lên, các từ thoát ra da âm tiết, hoặc với các từ không quen, chẳng hạn như những tập hợp âm tiết vô nghĩa. Bởi danh từ thường là những từ dài nhất trong câu, cho nên có thể có ấn tượng chúng bị ảnh hưởng một cách đặc thù.

Tổn thương khi mổ xác khu trú ở vỏ não hoặc chất trắng dưới vỏ, nói bô trên rãnh sylvius, bao gồm bồi trên ria của tiểu thùy đỉnh dưới. Phần sau của vùng thái dương trên cũng thường bị ảnh hưởng. Nguyên nhân thông thường là cục tắc ở nhánh lên thùy đỉnh hoặc thái dương sau của động mạch não giữa. Những tổn thương sâu hơn, rộng hơn, cắt đứt bô vùng cung nối các thùy thái dương và trán có thể gây ra hội chứng, song thường bao hàm những đường dẫn truyền khác nữa, gây ra suy giảm lời nói rộng hơn (mất nói Wernicke hoặc mất nói quên).

Tuy vậy, các kiểu mất nói sau này, khi thoái lui có thể chuyển sang mất nói dẫn truyền. Nhiều tổn thương ở trước thùy đảo thường bao gồm một mức độ nào đó của mất nói Broca.

**ĐIỀC TỬ THUẦN TÙY** Thay cho rối loạn giới hạn về nghe hiểu thì hội chứng này bao gồm nhiều biến thái thính giác của mắt nói Wernick. Những kết quả tìm thấy rõ ràng nhất là nghe hiểu bị rối loạn và không có khả năng nhắc lại cái đã nói, hoặc viết chính tả. Ngôn ngữ nói bị ảnh hưởng hơn song kém khi bình thường, và đôi khi nói đầu chẵn đếm là bị mất nói Wernick.

Khi thử thành lực, không tìm thấy suy giảm nghe hoặc những bất thường nhỏ đọc lộ suy giảm nằm bên dưới trong những trường hợp cá biệt. Có thể phân biệt các âm thanh thường. Bệnh nhân buộc phải phụ thuộc nặng nề vào tín hiệu thị giác để hiểu các nhận xét của người khác, và thường dùng khá tốt các tín hiệu để ngăn ngừa phần lớn khó khăn này. Các thử nghiệm ngăn cản dùng các tín hiệu thị giác này sẽ phát hiện sự suy giảm này. Hiểu các tư liệu đưa cho xem như tài liệu in, tuy không bình thường, song có tốt hơn nghe hiểu. Có thể giữ được hoàn toàn kỹ năng đọc, cho nên trường hợp này có thể gọi là dùng bằng từ truyền thống *diết từ* thuận tự.

Trong hầu hết các nghiên cứu mô xác, thấy tổn thương là các cục tắc hai bên ở hồi thai dương trán, ở vị trí làm hư hại vỏ não thành giác đầu tiên ở hồi não ngang Ileschi, và làm rối loạn quan hệ với các vùng kết hợp thuộc phần trên - sau của thùy thái dương. Những tổn thương thành thủng khu trú ở phần này của thùy thái dương trái và xâm lấn sang những vùng khác, khi đó sẽ tham gia vào hội chứng lớn hơn của mất nói Wernicke.

## VUNG ĐỌC CÙNG VỚI VUNG VIẾT

Rối loạn ngôn ngữ thường là một di chứng chậm của hội chứng mất nói lớn Wernick, rõ nhất là khi đọc và viết. Hội chứng là hình thức thi giác của mất nói Wernick, sai lầm xuất hiện khi đáp ứng các kích thích từ vựng. Nghe hiểu trong khi không bình thường nhưng ít bị rối loạn hơn nhìn-hiểu. Thủ nghiệm bằng cách trò chuyện thường là kiểu đánh giá lâm sàng duy nhất ở những bệnh nhân này, cho nên nghe hiểu được, khả năng nhắc lại to và sai lầm loạn nói nhỏ khi nói tự phát, thường dẫn đến chẩn đoán nhầm là mất nói Wernick nhẹ. Thủ nghiệm

chi tiết đọc to và đọc hiểu về những thử nghiệm viết tự phát và viết chính tả hoặc tự liêu cho xem sẽ phát hiện được những rối loạn lớn hơn khi làm các việc này và bộc lộ hội chứng.

Vùng đỉnh và chẩm thường bị ảnh hưởng. Tuy thường thường không tắc kín đáo, một cục máu nhỏ có thể đi qua địa hạt gần hơn và trú lại ở xa. Ở áp xe và chảy máu thùy não thường cắt đứt cả các cấu trúc khác, và hội chứng này thường là một phần dễ thấy của một bệnh cảnh làm sảng lâm hơn. Hạ huyết áp nhất loạt và thiếu oxy có thể để lại vùng đọc cùng vùng viết như một rối loạn rời rạc, song nhiều khi chúng gây ra suy giảm nghiêm trọng hơn, được mô tả dưới đây với tiêu đề "Tách riêng các vùng nói".

**MÙ TÚ THUẦN TÚ Y.** Trong hội chứng phát triển đầy đủ, bệnh nhân mất khả năng đọc và thường không nói được tên các màu. Bệnh nhân không nói được hoặc chỉ chỉ hoặc từ theo mệnh lệnh. Tuy vậy, hiểu ngôn ngữ nói, nhắc lại cái nghe được, viết chính tả và trò chuyện tất cả đều nguyên vẹn. Bởi bệnh nhân có thể không biết có say giảm nên người khám cần thử nghiệm họ có hay không, hoặc là chỉ đơn giản cho rằng lỗi than phiền là do duy ý chí. Hầu hết những người không đọc được chủ yếu sự hoặc tên có liên quan tới kích thích hiện tại. Dập ứng có thể dừng và suy giảm không thấy rõ nếu các tín hiệu khác có trong tay tay. Như một cát chai trên đó có chữ Coca-Cola. Nội tên các màu thông thường cho xem riêng và màu của các vật cũng bị rối loạn. Khi bệnh nhẹ hơn thì đọc bị rối loạn, chủ yếu là ở bên thị trường bị gây ra vùng đọc các chữ ở bên bị của các từ dài (gọi là bán vùng đọc). Dù khi gọi bệnh này là rụng đọc không rụng viết.

Bản minh động danh bên phải, một suy giảm trí nhớ (xem chương 23) và suy giảm cảm giác nửa ngoài bên phải phản ánh thùy chẩm trái bị liên lụy, cũng ở bên trái và những nhánh bắt chéo của nó, đặc biệt bên trái tương ứng, một sự kết hợp gần như luôn luôn có nghĩa là huyết khối hoặc tắc mạch ở động mạch não sau, đặt nguồn gốc của hội chứng này xa hơn vùng ngôn ngữ chính do động mạch não giữa cung cấp máu.

Mô xác thường thấy rõ tổn thương phái hủy vỏ não thị giác có khía bên trái (vùng 17) và các vùng thị giác kết hợp (18 và 19) cũng như liên hệ của vỏ não thị giác bên phải; và những vùng kết hợp với vùng thái dương-dinh, "Mất liên hệ" này thường là do cắt

dứt các thớ đi qua phần sau (splenium) của thể chai liên hệ các vùng thị giác kết hợp của hai bán cầu. Một tổn thương sâu ở vùng đỉnh-chẩm cũng có thể ngăn cản những thông tin thị giác từ hai thùy chẩm đến được hố góc trái. Trường hợp này bản minh động danh có thể có. Khi tổn thương não thuận tay ở bên trái, ngoài昵名字, có thể có u nguyên phát hoặc thứ phát, hoặc hiếm hơn bệnh não chất trắng nhiều ở.

**Tách riêng các vùng nói** Tiếp theo thiều oxy kéo dài, vỏ huyết não rộng có thể ảnh hưởng đến các vùng giải phẫu mạch máu giáp ranh nói các động mạch não lớn với các nhánh ở xe trên mặt não, và tốn khí hướng tâm vào các địa hạt gần kề. Các khu trung tâm do các động mạch này cung cấp máu có thể được miễn trừ. Ở địa hạt của động mạch não giữa, sự miễn trừ này làm cho vùng Sylvius khá nguyên vẹn, cũng như các khu vực nói của nó. Với phần lớn não còn lại không hoạt động ở những bệnh nhân sống sót sau những hồi như thế, có chí nói có thể được hoạt hóa bằng từ nói. Có sự nhắc lại như vặt các từ và âm và những kết quả tìm thấy tương tự chỉ rõ rằng mạch nghe-nói vẫn hoạt động. Đầu hiệu hiếu hiếu hoặc tự mình trò chuyện, phản ánh tổn thương rộng bên ngoài các vùng nói. Hội chứng thường đi kèm ngừng tim.

**Mất nói quản** Đây có thể là một biểu hiện riêng tương đối sớm của bệnh thuộc hệ thần kinh. Bệnh nhân chỉ mất khả năng nói tên theo yêu cầu, bao gồm danh từ, tính từ và những phần mở khác của lời nói. Có ngừng diễn hành khi nói, mồ mảm tim từ, thay từ hoặc câu này bằng từ hoặc câu khác để dẫn nghĩa (ngữ giải thích). Khi cho xem một loạt đồ vật, bệnh nhân có thể nói công dụng của chúng hơn là nói tên. Khó khăn không chỉ đối với các vật trông thấy mà còn đối với những cái nghe được hoặc cảm thấy. Trái lại, những nhiệm vụ nói khác, kể cả nhớ lại tên của các chữ và các con số, đọc, viết, đánh vần... hầu hết bao giờ cũng còn. Suy giảm chủ yếu về nói tên thấy rõ ở chỗ bệnh nhân dùng chính xác các đồ vật, và thường thường có khả năng chỉ đúng đồ vật khi nghe hoặc nhìn thấy tên. Bệnh nhân có khuynh hướng sai sót là do quên hoặc xin lỗi vì tàn tật, gợi lên rằng họ không biết hoàn toàn bản chất của khó khăn.

Tổn thương gây ra thường ở trong thùy thái dương, có 10 cắt đứt liên hệ của các vùng nói cảm giác với vùng hải mã-canh hải mã, liên quan đến học và tri

nhồi. Các khói như u hoặc áp xe hay gấp nhất, bởi chúng lan rộng, cộng thêm khuyết thị trường phản ứng ở góc trên phia bên kia, hoặc thậm chí mất nói Wernic. Quen có thể là một phần của hội chứng gây ra do tắc các nhánh thái dương, của động mạch não. Bệnh Alzheimer có thể bắt đầu bằng quên hoặc hiểu mất nói-nó. Khi nhận biết hoàn toàn khó khăn, những rối loạn lời nói khác, và sự thở đứt, vô cảm và mất ý chí được cộng thêm vào. Cũng có thể quên trong các tình trạng lú lẫn do các bệnh chuyển hóa, nhiễm khuẩn, ngộ độc hoặc những bệnh nội khoa cấp tính khác gây nên, song khi đó không có giữ tri khu trú chắc chắn.

Kết hợp quên và rối loạn lón nghe-hiểu với còn giữ được đáng kể khả năng nhắc lại cái nghe được, gọi là *mất nói cầm giác qua rõ nói*. Tồn thương gây ra miễn trừ vỏ não thính giác, vùng Wernick và hao hám vỏ não thái dương dưới, đặc biệt vùng 37.

**RỐI LOẠN CẤU ÂM VÀ PHÁT ÂM** Trong khốn nỗi đơn giản, không có bất thường ở trung trung tâm vỏ não. Bệnh nhân khốn nỗi có thể hiểu cái nghe được, có thể đọc và viết, thậm chí cả khi không thốt ra một từ hiểu được.

Động tác nói phối hợp cao độ bao gồm thanh quản, yết hầu, vòm miệng, lưỡi môi và bộ cơ hô hấp nhận phân bố thần kinh của các dây thần kinh hạ thiệt, phế vị, mặt và cơ hoành. Nhìn của chúng được kiểm soát qua đường vỏ-hành tuy bằng cả vỏ não vận động và những ảnh hưởng ngoại tháp từ tiểu não và hạch dây. Động không khí phát sinh do thở ra và được điều chỉnh tinh vi bằng hoạt động của những cơ khác nhau tham gia vào lời nói. *Phát âm*, hoặc sản xuất ra âm nói là chức năng của thanh quản. Thay đổi kích thước và hình dáng của thanh môn, chiều dài và trương lực của dây thanh được kiểm soát bởi các cơ thanh quản, truyền các rung động tới cột không khí đi qua các dây thanh. Các âm được tạo ra như vậy thay đổi. Khi đi qua tì-hầu và miệng, tác động như những hòn còng hưởng. Cấu âm là co lưỡi, môi, yết hầu và vòm miệng, cắt đứt hoặc thay đổi các âm nói. Nguyên âm gốc ở thanh quản, giống như một vài phụ âm, song phụ âm hình thành phần lớn trong khi cấu âm. Chẳng hạn phụ âm m, b và p là ở môi, i và t ở lưỡi, nk, và ng, ở mũi-họng.

Rối loạn phát âm đòi hỏi phải khám các dây thanh lưỡi, vòm miệng và yết hầu. Khuyết tật cấu âm có thể chia nhỏ thành khốn nỗi liệt nhẹ, khốn nỗi eo rít

và cứng đờ, khốn nỗi múa giật, rung giật cơ và thắt điều.

**Khốn nỗi liệt nhẹ** Do yếu hoặc liệt sotron hoặc hành tuy (nủy) các cơ cầu âm (liệt các soton vận động thấp). Có khốn nỗi đặc biệt khi thốt ra do dùng các từ rung như r, tiếng nói có tính chất mũi do vòm miệng yếu; vì liệt trả nên dày dặn hơn, các phụ âm lưỡi và môi không đọc được. Ở giai đoạn xa, lưỡi co lại nằm bất động ở sàn miệng, môi giãn ra và run. Nước bọt ứ lại trong miệng vì khó nuốt và lao trào ra môi, gây ra chảy dài. Bei hành tuy, bệnh thần kinh ngoại biên, các bệnh cơ bắp kể cả như cò nặng là những nguyên nhân thường gặp.

**Khốn nỗi eo rít và cứng đờ** Chứng này hay gặp hơn loại liệt. Những bệnh liên lụy đến đường vỏ-tuy, thường là những bệnh mạch máu hoặc bệnh của hệ vận động, hoặc đồng thời hoặc từng giai đoạn, gây ra già bei hành tuy. Trong quá khứ bệnh nhân có thể bị đột quỵ nhẹ ảnh hưởng đến các thù vỏ-hành tuy ở một bên, song vì có lẽ các cơ hành tuy có đại diện ở cả hai vỏ não vận động, cho nên không có rối loạn nói hoặc nuốt do tổn thương một bên. Dột quỵ khác cũng có thể xảy ra, bao gồm những đường vỏ-hành tuy khác và có lẽ do đường vỏ-lung ở cầu não, não giữa, hoặc vỏ bọc, bệnh nhân không nói hoặc khốn nỗi, hoặc khốn nuốt. Thường thường các cơ biểu cảm ở hai bên mặt cũng bị yếu. Khác với liệt do hành tuy, do soton thấp bị liên lụy, bệnh này không gây ra teo hoặc thành bộ của các cơ bị liệt, giật hàm mạnh và những phản xạ khác ở mặt trái quái; phản xạ vòm miệng còn, kiểm soát cảm xúc không tốt (cuối và khóc bệnh lý) và đôi khi thở thành chu kỳ (Cheyne-Stokes). Khi chỉ có một mình nắp thủy trai liên lụy, suy giảm lời nói có thể là khốn nỗi thường, song thường không có rối loạn trong kiểm soát cảm xúc. Lúc đầu bệnh nhân có thể hoảng loạn không nói hoặc mất tiếng, song khi bệnh加重 hoặc khi bệnh nhân có hình thái nhẹ hơn của cùng một bệnh, lời nói hoàn toàn chậm, xát nhau và không phân biệt, rất giống với liệt tuy một phần.

Một rối loạn ngoại tháp cấu âm xảy ra trong bệnh Parkinson. Bệnh nhân nói gấp gáp và cấu âm kém, nói lùi nhau nhiều âm tiết và kéo dài phản ứng của câu. Tiếng nói bật ra chậm, đơn điệu và thiếu chuyển động; lượng tiếng nói giảm. Những trường hợp đã lâu thì nói thường không hiểu được, chỉ có thể nói thăm.

Nhiều trường hợp liệt nửa ngoài do vò bọc hoặc mất nói Broca khỏi một phần, khó nói rõ rát có thể khó phân biệt với khuyết tật cấu âm thuần túy.

#### **Khó nói múa giật và rung giật cơ**

Trong múa giật và rung giật cơ, lời nói cũng đặc biệt. Khác với khuyết tật của bại hanh tuy già hoặc bệnh Parkinson, múa giật và rung giật cơ cần dứt đột ngột việc đọc các từ, vì có những vận động bất thường. Nhìn mắt và những dấu hiệu vận động đặc biệt khác gợi lên chẩn đoán.

**Khó nói thất điệu.** Đây là đặc điểm của tổn thương cấp diễn và trưởng diễn của tiểu não có thể quan sát thấy trong bệnh xơ cứng nhiều chỗ, thất điệu Friedreich, teo tiểu não và say nắng. Bất thường lời nói chính là nói chậm, đọc không rõ, đơn diệu và không tự nhiên, tách các âm tiết của từ không đều (quết) là những dấu hiệu phụ thêm vào. Phối hợp nói và thở kém. Có thể không đủ hơi để thoát ra một vài từ, các từ khác có thể bắt nổ ra. Rung giật cơ mạnh, bao gồm bộ cơ nói có thể chòng lên thất điệu tiểu não trong một số bệnh.

#### **MẤT TIẾNG VÀ KHÓ NÓI THÀNH TIẾNG**

Một số rối loạn lời nói bao gồm rối loạn giọng nói. Liệt các vận động hô hấp như trong bệnh bại liệt và viêm da thần kinh cấp diễn do nhiễm khuẩn, hoặc mất phối hợp như là một phần của bệnh ngoại tháp có thể ảnh hưởng đến giọng nói, bởi vì không đủ không khí cung cấp cho phát âm và lời nói. Giảm khẽ lượng lời nói là do các cơ hô hấp di chèch là thông thường; bệnh nhân không nói được so với người không thể bắt lên được. Nói thầm cũng là đặc điểm của tình trạng sưng sô, song kích thích mạnh có thể làm cho giọng nói có thể nghe rõ.

Liệt nhẹ cả hai dây thanh gây mất tiếng hoàn toàn, không có tiếng, bệnh nhân chỉ có thể nói thầm. Vì các dây thanh thường tích ra khi thở vào, cho nên nếu không làm được như thế khi bị liệt, thì giọng nói trở nên khàn khản, bật ra chậm và làm khé cổ. Một dây thần kinh sọ 10 bị biến luy do u chảng hạn cũng có thể gây ra giọng mũi, bởi vì các lỗ mũi sau không khép kín khi phát âm. Các phụ âm như b, p, n và k kèm theo thoát không khí vào lồng mũi. Điều bất thường có thể ít rõ hơn trong tư thế nằm và có thể tăng lên khi nghiêng đầu ra trước. Giọng khàn cũng có thể do thay đổi cấu trúc ở các dây thanh

do hút thuốc, viêm man tĩnh, polip.

**Giọng nói thay đổi co rút** là một rối loạn thần kinh chưa được hiểu nhiều, giống như loạn trương. Nhiều bệnh nhân tuổi trung niên hoặc già, vẫn khỏe mạnh, mất dần khả năng nói bình tĩnh và trôi chảy. Bởi kỳ cố gắng nào để nói sẽ làm co các bộ cơ nói, cho nên giọng nói không tự nhiên và phát âm khó khăn. Bệnh nhân không bị nhiễu tâm, tâm pháp và trị liệu nói không có hiệu quả. Bệnh khác với tiếng nói theo do co rút các cơ thanh quản trong bệnh tetani. Bệnh không tiến triển song có thể kết hợp với rối loạn ngoại tháp ban chế như giật mi mắt hoặc cứng vẹo cổ. Phẫu thuật cắt dây thần kinh thanh quản trên ở một bên sẽ làm giảm ù nhất một phần sự cứng đó.

#### **CÁCH TIẾP CẬN LÂM SÀNG CÁC RỐI LOẠN NGÔN NGỮ**

**Mất nói** Khi thăm khám mất nói, trước hết cần thăm tra tiếng mẹ đẻ của bệnh nhân, sự thuận tay và giáo dục trước đây. Một số trẻ thuận tay trái được huấn luyện dùng tay phải để viết; cho nên phải hỏi bệnh nhân dùng tay nào để ném quả bóng, xúi kim, hoặc cầm thiệp, bút hoặc cưa. Điều quan trọng là xác định xem bệnh nhân có tinh táo không và có thể tham gia đóng góp vào việc làm nghiêm túc, bởi vì việc đánh giá ngôn ngữ phụ thuộc vào những yếu tố này cũng như xác định xem bệnh nhân có những dấu hiệu khác của bệnh não như xuất huyết, yếu dây thần kinh mặt, hoặc bán mạnh đồng danh hoặc mất cảm giác vỏ não. Khi cùng có liệt nửa người, té nửa người và bán mạnh đồng danh, thì thường thường có rối loạn mất nói toàn bộ hoặc hoàn toàn. Những dấu hiệu thần kinh lòn hiếm khi kết hợp với những thê đây dù rối loạn ngôn ngữ, các hội chứng sau rãnh Sylvius, hoặc hội chứng phân ly, trong đó một suy giảm này có thể trội hơn những suy giảm khác.

Rối loạn vận hành các chi và bộ cơ nói khi dập ứng lại các mệnh lệnh lời nói hoặc bắt chước cái cho xem, thường là kết hợp với mất nói Broca và đôi khi với mất nói Wernicke. Bán mạnh đồng danh một bên hoặc hai bên nhưng không yếu vận động thường liên quan với mà lời thuận túy (không đọc hoặc vụng đọc) hoặc mất nói quên. Liệt nửa người hai bên do tổn thương rộng ở thùy trán thường không hay kèm theo cảm tử thuận túy. Các kiểu mất nói đặc biệt-diếc lời thuận túy... - thường kết hợp với

triệu chứng tắc mạch ở những phần khác của não hoặc những cơ quan khác.

Thử bằng trò truyện cho phép đánh giá nhanh các mặt vận động của nói (vận hành và lưu loát), trình bày ngôn ngữ rõ ràng và nghe hiểu. Bất lực trong các mặt thuần túy vận động của nói gọi là mất nói vận động và có thể tìm bằng cách làm những thử nghiệm nhắc lại chính tả hoặc thử nghiệm vận hành của hệ cơ miếng hồn và hô hấp. Bất lực trình bày ngôn ngữ như loạn nói chữ cũng với rối loạn hiểu thường là chỉ dẫn mất nói Wernicke. Rối loạn giới hạn về gọi tên, thường không loạn nói, khá những chức năng ngôn ngữ khác (đọc, viết, đánh vần)... thỏa đáng thì chẩn đoán là mất nói quên.

Khi trò chuyện cho thấy không có bất lực, thì các thử nghiệm khác có thể giúp phát hiện. Đọc to những chữ riêng từ và bài có thể phát hiện mà từ thuần túy trong khi thử nghiệm viết trong hội chứng này hình thường. Loạn nói chữ và lời sai có thể xuất hiện ở những trường hợp loạn nói Wernicke nhẹ, vì bệnh nhân đọc to được một bài hoặc những từ theo viết tay của người khám. Những nhầm lẫn tương tự xảy ra nhiều hơn khi yêu cầu bệnh nhân giải thích bài, đọc to hoặc giải thích khi viết. Xác định tính thỏa đáng của các kênh đáp ứng bằng cách đưa ra những nhiệm vụ cho phép trả lời giống hệt về mặt thực thể với kích thích của thử nghiệm như chép các kích thích nhìn và nhắc lại to các kích thích nghe. Các kênh đáp ứng hoặc tiếp nhận không thỏa đáng sẽ loại bỏ việc phân tích tiếp sự suy giảm, bởi vì kênh này bao gồm những thử nghiệm phức hợp hơn, trừ phi trong trường hợp nghi ngờ thử nghiệm phản ứng hòa chia làm lỗi. Nếu các kênh tiếp nhận và đáp ứng thỏa đáng ở các thử nghiệm ban đầu này, thì sau đó có thể dùng trong các thử nghiệm đòi hỏi mọi tiêu chuẩn năng ngôn ngữ, như viết chính tả, gọi tên các kích thích nhìn, so sánh được về mặt thực thể những kích thích không giống nhau có tên gọi chung (chẳng hạn, từ bò cái và tranh bò cái). Dùng cùng tư liệu đã dùng trong các thử nghiệm trước, so sánh trực tiếp cách thực hiện trong gọi tên, viết tên và giải quyết có thể so sánh với các kích thích nhìn, nghe và số. Có thể xây dựng một đồ thị thực hiện riêng cho mỗi loại tư liệu thực nghiệm kích thích (vật, tranh, từ, chữ, con số, màu). Đồ thị tổng hợp sau đó có thể dùng để xác định xem những suy giảm chính rơi vào một hay nhiều đầu vào hoặc kênh đáp ứng.

Những số liệu này cung cấp cơ sở để sau có thể so sánh với những thay đổi.

#### Rối loạn cấu âm-phát âm

Rối loạn cấu âm chỉ rõ một tập hợp các cấu trúc adrenos khác bị liên lụy như vỏ não vận động, đường dẫn truyền vỏ não-hành tủy, các nhân dây thần kinh 7,9 và 10; thám nắn, các nhân và đường ngôn ngữ. Nên tìm những dấu hiệu thần kinh khác để quyết định trong số này cái nào bị liên lụy. Đặc biệt quan trọng phải phân biệt giữa bại não già hành tủy hoặc trên nhân và bại hành tủy. Những thông tin thu được bằng cách tách riêng hai kiểu khó chịu am này là hết sức bổ ích để chẩn đoán phân biệt.

Giong nói khác thường phải nghĩ tới tìm bệnh ở thanh quản hoặc nguyên phát hoặc thứ phát sau một phân bố thần kinh bất thường. Cần phải xem các dây thanh.

**Silhouette.** Trừ các suy giảm vận động thuần túy, hầu hết bệnh nhân ít quan tâm đến mất nói đột ngột. Tuy thường làm họ mỉm cười nói càng gây mất một phần hiểu về bất lực. Thủ dù như trong mất nói Wernicke, bệnh nhân có thể phản ứng khi những người khác không hiểu tiếng nói tên nhau của mình. Tuy vậy, khi bệnh nhân khá lớn, nhiều bệnh nhân lại nản chí. Cần trấn an và có một chương trình tích cực để phục hồi nói, là cách tốt nhất để giúp đỡ bệnh nhân ở ngoài giai đoạn này.

Hầu hết mất nói đều do bệnh mạch máu não, và bệnh tự nhiên khá lớn phần nào thường diễn ra ở một số ngày hoặc một số tháng sau cơn đột quỵ. Đôi khi khởi hoãn toàn trong vòng mấy giờ hoặc mấy ngày; đôi khi chỉ lấy được vài từ sau 1 năm hoặc 2 năm luyện tập nói chuyên cần. Tuy nhiên, các chuyên gia trong lĩnh vực này tin rằng, luyện nói là có giá trị.

Thành một quy tắc là không nên khuyên dùng trị liệu nói trong những ngày đầu của bệnh mất nói, bởi vì không biết rõ sẽ kéo dài bao lâu. Vì vậy, nếu có mất nói toàn bộ, thì thầy thuốc chia nó là vô ích. Trong điều kiện đó, nên đợi cho đến khi một vài chức năng ngôn ngữ trở lại. Khi đó thầy thuốc có thể bắt đầu khuyến khích và giúp đỡ bệnh nhân dùng chức năng ở mức tối đa. Khi rối loạn mất nói nhẹ, trị liệu nói có thể bắt đầu càng sớm càng tốt, khi bệnh đã ổn định. Mặc dù trị liệu nói không chứng minh trong các nghiên cứu đối chứng là có lợi để khỏi bệnh, nhưng giá trị của nó về mặt nâng

dỗ bệnh nhân và gia đình, cần được nhấn mạnh. Các phương pháp luyện nói là thuộc chuyên khoa và nên hỏi ý kiến chuyên gia trong lĩnh vực này.

Không có phương pháp điều trị đặc biệt cho rối loạn cảm giác nói.

**TIỀN LƯỢNG** Kết quả này thuộc bệnh nằm bên dưới và mức độ của tổn thương bên trong các vùng nói. Mất nói toàn bộ kéo dài trên một tuần thường có kết quả xấu. Nếu khi khởi đầu mức của lời nói để giao tiếp và cho phép nhận lại công việc hoặc nghề nghiệp. Mất nói một phần thường tốt hơn, đôi khi với mức độ làm hài lòng, nếu nguồn gốc do mạch máu hoặc viêm não. Mất nói do tắc mạch, dù toàn bộ hay giới hạn, có thể mất đi sau mấy giờ hoặc mấy ngày, hay có thể tồn tại dai dẳng.

## 23. LÚ LẮN, MÊ SÁNG, MẤT TRÍ NHỚ VÀ SA SÚT TRÍ TUỆ

Tất cả các thầy thuốc đều phải đánh giá được với tính khách quan hoàn toàn tính cách của bệnh nhân, chức năng trí lực, tinh khôi, trí nhớ, suy xét và những thuộc tính khác của nhân cách và hành vi. Khám các chức năng cảm xúc và nhận thức cho phép thầy thuốc di đến một số kết luận về *sự trạng thái tinh thần* của bệnh nhân. Không có số liệu sẽ mắc sai lầm khi đánh giá lịch sử bệnh nhân, chẩn đoán bệnh thần kinh hoặc tâm bệnh, mà bệnh nhân mắc phải và tiến hành một chương trình chữa bệnh thích hợp.

### **ĐỊNH NGHĨA TỪ NGỮ**

Khó mà định nghĩa các tình trạng bình thường hoặc không bình thường của tinh thần, bởi các từ dùng mô tả những tình trạng này có quá nhiều nghĩa cả trong các trước tác y học và ngoài y học (xem chương 11). Giải quyết sự khó khăn này là ở chỗ sinh lý bệnh của tình trạng lú lẫn, mê sảng và điện loạn, chưa được hiểu đầy đủ, cho nên định nghĩa tùy theo quan hệ lâm sàng, thiếu sự cụ thể cần thiết. Danh pháp sau đây, tuy còn là dự tính, nhưng tỏ ra có ích đối với tác giả và được dùng suốt trong sách giáo khoa này.

**Lú lẩn:** là một từ chung chỉ bệnh nhân không có khả năng suy nghĩ với tốc độ và sự trong sáng thông thường. Sự bất thường này có thể tùy thuộc một hoặc nhiều yếu tố hoặc điều kiện. Ở một số giải

đoạn phát triển hoặc thoái triển của súng số và hôn mê như đã chỉ rõ ở chương 21, lú lẩn được sắp hàng với một rối loạn nhận thức hữu thức và trí giác. Ở những bệnh nhân điện loạn, là lẩn liên quan đến một rối loạn của chức năng trí lực, nghĩa là không có khả năng học, nhớ, làm tính, suy diễn thích hợp từ những tiền đề cho biết, hoặc lập luận trừu tượng. Trong loạn cảm nhiễm độc, và kinh nghiệm hư giác, rối loạn trí giác, và kinh nghiệm ảo giác và hư giác phản ứng vào chịu trách nhiệm chủ yếu về tình trạng lú lẩn. Lo lắng quá và những kinh nghiệm cảm xúc khác cũng có thể ngắn cũn nhất thời tu duy chặt chẽ.

Từ *mê sảng* dùng ở đây để chỉ một loại đặc biệt về tình trạng lú lẩn bắt đầu cấp tính và bão chát thoáng qua. Đặc trưng của nó là mất phương hướng nặng, trong khi vẫn sáng suốt, nghĩa là rất sẵn sàng để đáp ứng với kích thích, rối loạn trí giác trong đó ảo giác và hư giác nổi bật mạnh mẽ, các chức năng thần kinh, tâm vận động và tự chủ hoạt động quá mức. Hiểu ngầm trong định nghĩa là một số nghĩa rộng ngoài y học của từ - cưỡng động, hung phấn, mộng mơ mạnh và tạo ra tưởng tượng. Hầu hết bệnh nhân súng số và nhiều bệnh nhân điện loạn, trái với bệnh nhân mê sảng, có tình trạng kích động giảm, tinh túc và chú ý giảm, giảm hoạt động tâm vận động và có khuynh hướng nhẹ hư giác. Vì lý do đó và cũng vì hoàn cảnh lâm sàng đặc biệt xảy ra bệnh, nên để riêng các tình trạng mê sảng với ý thức suy sụp, và một khác là điện loạn và quên. Hiện nay chưa có khái niệm như vậy. Tối mức độ nhất định các từ *loạn cảm triệu chứng* hoặc *tâm nhiễm độc*; *loạn cảm nhiễm khuẩn liệt xác*, và *mê sảng do thuốc, chấn thương hoặc sốt*, tất cả đều quy chiếu vào hội chứng mê sảng. Mỗi từ này chuyển tải ý kiến về một tình trạng lú lẩn cấp tính và thoáng qua (đảo ngược được), xảy ra trong một hoàn cảnh lâm sàng đặc biệt và có tiền lượng nặng do cộng thêm gánh nặng vào một bệnh nội khoa đã nặng rồi.

Nên chỉ rõ rằng không phải mọi nhà tâm bệnh học đều đồng ý với sự phân biệt của chúng tôi giữa mê sảng và những tình trạng lú lẩn khác. Một vài người như Lipowski, Engel và Romano, dùng từ *mê sảng* để quy các tình trạng mê sảng dù loại mọi kiểu. Chúng tôi nhấn mạnh nên tách riêng là dựa trên sự khác nhau giữa các biểu hiện lâm sàng và hoàn cảnh lâm sàng mà chúng diễn ra.

Từ quên, theo nghĩa lâm sàng là bệnh nhân không có khả năng nhớ các sự kiện đã qua, đi đôi với không có khả năng nhớ những cái mới, nghĩa là không học được. Từ này giả thiết trước một tình trạng tinh thần và khả năng nắm chắc vẫn để, để dùng ngôn ngữ một cách bình thường và giữ động cơ thỏa đáng. Thất bại chính là một trong các chức năng giữ lại nhớ lại và tái hiện. Nên phân biệt với rối loạn hoặc mất trí nhớ đi kèm các tình trạng lú mơ và lú lẫn cấp tính, trong đó không đồng hóa thỏa đáng các thông tin và ghi vào vị trí đầu tiên.

Từ **điên loạn**, nghĩa là mất tự duy và đặc biệt hơn là hư hỏng mọi chức năng trí lực và nhận thức (xem ở trên), không có rối loạn ý thức, nhận thức hoặc trí giác. Trong định nghĩa này còn ngầm hiểu suy yếu dần dần và hầu hết không đảo ngược được các sức mạnh tâm trí ở một người trước đó có tự duy bình thường. Trên lại, từ **điên dại** chỉ sự thất bại phát triển không đạt đến khả năng tâm trí bình thường, nghĩa là chậm phát triển tâm trí.

## NHỮNG KHÍA CANH CỦA HÀNH VI QUAN SÁT ĐƯỢC

Những thành tố của tinh trạng và hành vi góp phần vào khái lâm sàng là: (1) các quá trình cảm giác và trí giác; (2) khả năng nhớ; (3) khả năng suy nghĩ và tập luân; (4) khí chất, tính khí và cảm xúc; (5) sáng kiến, xung động và xung lực bẩm sinh và (6) thấu hiểu.

Trong số này (1) là giác quan, (2) và (3) là nhận thức, (4) là cảm xúc và (5) là ý chí, thấu hiểu (6), bao gồm mọi quan sát nội quan do bệnh nhân thực hiện liên quan đến hoạt động bình thường hoặc rối loạn của mình. Mỗi thành tố có khía cạnh khách quan biểu đạt bằng những đáp ứng hành vi gây ra do các kích thích nào đó, và khía cạnh chủ quan, biểu đạt bằng cái mà bệnh nhân suy nghĩ và cảm thấy liên quan đến kích thích.

**RỐI LOẠN TRÍ GIÁC** Tri giác là các quá trình dùng khi thu được thông qua các giác quan một hiểu biết "về thế giới chung quanh", hoặc về bản thân mình, bao gồm một số cơ chế tâm lý, cộng với nhận thức đơn giản về những thuộc tính của kích thích. Nó bao gồm duy trì sự chú ý, tập trung có chọn lọc vào một kích thích, loại bỏ mọi kích thích xa lì, và đồng nhất hóa kích thích bằng cách thừa nhận mối liên quan của nó với kinh nghiệm cá nhân được nhớ lại. Tri giác, một kích thích bị các rối loạn

dự kiến của bệnh ảnh hưởng đến não. Thông thường, có giảm số lượng tri giác trong một đơn vị thời gian cho biết và không tổng hợp được chứng một cách thích hợp, và liên hệ với những hoạt động đang diễn ra trong tâm trí. Có thể là đáng hoặc trí nhớ dao động, sao lồng (kích thích thích hợp hoặc không thích hợp có giá trị như nhau), không có khả năng kiểm tra trong nhiệm vụ giao cho. Cũng xuất hiện những thay đổi định tính, chủ yếu dưới dạng cảm giác mèo mò làm giải thích sai các âm thanh và vật thể, xác định người không đúng (ảo giác). Những thay đổi này làm cản trở cho một số kinh nghiệm tri giác, trong đó bệnh nhân kể lại và phản ứng không thích hợp đối với kích thích hiện có trong môi trường. Cũng không có khả năng nhận thức đồng thời mọi yếu tố của một phức hợp các kích thích, cho nên gọi là **thất bại tổ chức lại chủ quan**. Những rối loạn lớn này trong lĩnh vực tri giác đôi khi gọi là **vấn đề bộ máy cảm giác**, xảy ra nhiều nhất trong mèo mò và những tinh trạng lú lẫn cấp tính khác, song một suy giảm định hướng cũng có thể thấy rõ trong đàm đạo và các giai đoạn xa của điên loạn.

**NỐI LOẠN TRÍ NHỎ** Tri nhỏ là giữ lại những kinh nghiệm đã học được, bao hàm mọi hoạt động tâm trí. Có thể là khiên cưỡng khi chia nhỏ trí nhớ thành nhiều phần: (1) ghi lại, bao gồm tất cả những gì tri giác được; (2) thống hợp trí nhớ và giữ lại; (3) nhớ lại và (4) tái hiện.

Khi rối loạn năng tri giác và sự chú ý thì có thể hoàn toàn không học được và do đó mất trí nhớ, bởi tư liệu học không bao giờ được ghi lại và đồng hóa. Trong hội chứng quên Korsakoff (xem ở dưới), tư liệu mới trình bày có thể được ghi lại nhất thời song không thể giữ lại lâu quá trong ít phút, và luôn luôn có suy giảm kết hợp trong nhớ lại và tái hiện những ký ức đã hình thành ít ngày, ít tuần hoặc thậm chí nhiều năm trước khi bệnh khởi phát (quen ngược). Chứng cờ v.v sự toàn vẹn của trí nhớ tức thời, nghĩa là ghi lại khả năng nhắc lại những câu hoặc những con số đã học. Ghi lại bình thường, song nhớ lại không được, đôi khi là một tình trạng bình thường, hội chứng "dùi luột", bắt dùi bằng quên, khi nặng và mở rộng ra mọi sự kiện của đời sống quá khứ, kể cả bản sắc cá nhân, thì thường là do hysteria hoặc giả vờ. Chứng cờ các quá trình ghi lại và giữ lại vẫn nguyên vẹn trong các hoàn cảnh sau này là thời miên và ám thị, và hồi sau khi gây mê bằng amobarbital hoặc thiopental. Khi đó các

kiểu quan được nhớ lại đây để và tái hiện. Bởi một số khía cạnh của trí nhớ bị liên lụy tối mức nào đó trong mọi quá trình tâm trí, cho nên nó là thành tố dễ thử nghiệm nhất của tâm trạng và hành vi.

#### RỐI LOẠN TƯ DUY

Tư duy là trung tâm thực tế của mọi hoạt động trí lực, là cái khó nắm nhất của mọi thao tác tâm trí. Nếu ta định nghĩa tư duy là sự sắp xếp trật tự có chọn lọc các tượng trưng để giải quyết vấn đề và khả năng lập luận, và hình thành những suy xét lành mạnh (định nghĩa thông thường) thì khi đó các đơn vị làm việc thuộc loại hoạt động tâm trí này chủ yếu là từ và con số. Thay thế từ và con số cho các vật thể mà chúng đại diện (tượng trưng hóa) là một phần cơ bản của quá trình. Việc hình thành các tượng trưng này trong ý nghĩ được khởi niệm và sắp xếp các ý nghĩ mới, và ý nghĩ như lại theo một trật tự hoặc quan hệ nào đó, tùy theo các quy tắc của logic học, là những phần phức tạp của tư tưởng. Một thử nghiệm của tư duy logic là giải quyết vấn đề khả năng trình bày một vấn đề thành một số giả thuyết phân tích phê phán, tái thành hoặc bác bỏ mỗi giả thuyết và chọn một cách đúng đắn. Nói chung, có thể xem xét tư duy theo tốc độ và hiệu ứng, nói đúng tư tưởng, quan hệ chất chẽ và logic của các ý nghĩ, định tính và định lượng của các liên tưởng với một ý nghĩ cho biết và tính chất của cảm nghĩ và hành vi do một ý nghĩ sinh ra.

Những thông tin liên quan đến các quá trình tư tưởng và chức năng liên tưởng đều được tối thiểu bằng phân tích những sản phẩm lời nói tự phát và sự cam kết của họ vào câu chuyện. Nếu bệnh nhân cảm hoặc lâm li, thì phải dựa vào các câu trả lời, các câu hỏi trực tiếp hoặc tư liệu viết, chứng hẹn, các ché... Ghi rõ các kí sinh hoặc nổi bật trong tư tưởng của bệnh nhân; ý nghĩ có rõ ràng, có lý do, chất chẽ hay mập mờ, chi tiết, tiếp tuyến và thích hợp hay các quá trình tư tưởng rời rạc và rời rạc. Rối loạn tư duy thường thấy trong nỗi sảng và những tình trạng lâm thiêc, trong diễn loạn và tình trạng phản liệt. Tư duy không chất chẽ được nói chung đặc trưng bằng dù mọi kiểu tình trạng lâm thiêc. Bệnh nhân có thể phê phán, giải thích duy lý và tóm tắt khái loại tư duy này thường biểu hiện trong lõi tên trầm cảm. Rối loạn tư duy cũng có thể ở hình thái ý nghĩ bay bổng, bệnh nhân nhanh chóng đi từ tư tưởng này sang tư tưởng khác, các liên tưởng có

rất nhiều và liên kết với nhau một cách lỏng lẻo. Đây là một đặc điểm thông thường của các tình trạng cuồng hùng hoặc cuồng hùng nhẹ. Bệnh ngược lại, thì ý nghĩ nghèo nàn được đặc trưng bằng trầm cảm, trong đó kết hợp với tư tưởng u sầu, và các bệnh lâm loạn trí, trong đó nó là một phần của gián đoạn bộ hoạt động trí lực. Tư duy có thể bị mèo mả, khiến bệnh nhân không kiểm soát được ý nghĩ của mình trước thực tế. Khi vẫn giữ một tin tưởng mặc dù sự thật trái ngược có sức thuyết phục, thì ta nói bệnh nhân bị do mộng. Ảo tưởng thường gặp trong nhiều tâm bệnh đặc biệt trong các tình trạng cuồng hùng - trầm cảm và phản liệt, song cũng có thể diễn ra trong các bệnh lâm loạn trí và nhiều khía cạnh tinh bì thần kinh trung ương.

#### RỐI LOẠN CẢM XÚC, TÌNH KHÍ VÀ TÌNH CẢM

Dối sống cảm xúc của bệnh nhân thể hiện bằng rất nhiều cách. Trước hết, những khác nhau cá biệt rõ rệt hơn trong tài chất có thể thấy ở những người bình thường; một số người luôn đời vui vẻ, thích giao du, lạc quan, không lo lắng, trong khi những người khác thì đáng là ngược lại. Những tình trạng cảm xúc mạnh như sợ và lo lắng dễ gây ra ở một số người này so với người kia, họ phản ứng bình thường với các tình huống sống và có thể kèm theo rối loạn chức năng nội tạng. Nếu kích thích không bình thường kéo dài, họ thường biểu hiện lo lắng hoặc trầm cảm.

Dối ứng cảm xúc rất dễ thay đổi, không kiểm soát được hoặc thoắt ẩn thoắt hiện là một biểu hiện thông thường của nhiều bệnh não, nhất là những bệnh bao gồm các đường dẫn truyền vỏ - cầu não và vỏ - hành tủy. Khi đó các dối ứng là một phần của hội chứng già bại hành tủy.

Khi chất, tình khí và những kinh nghiệm cảm xúc khác được đánh giá bằng vẻ bề ngoài của bệnh nhân và giải thích bằng lời những cảm nghĩ của họ. Với mục đích này, một số nhà tâm bệnh học chia cảm xúc thành tình khí và cảm nghĩ (tình cảm). Tình khí là thái trạng cảm xúc nội tại của cá thể không quay chiếu vào kích thích có ảnh hưởng. Có thể voi hoặc bulls. Chẳng hạn ngôn ngữ, các tình cảm đồng và nết giận, thèm ăn, tư thế, tốc độ vận động thường phản lại nhiều nhất tình khí của bệnh nhân. Trái lại, cảm nghĩ (hoặc tình cảm) là những kinh nghiệm cảm xúc do một kích thích đặc biệt khêu gợi.

#### RỐI LOẠN XUNG ĐỘNG

Xung động, sự thèm thức

sinh học cơ bản của xung lực, hoặc mục đích mà mọi cơ thể nhằm đạt đến mục tiêu, là một chiều khác của hành vi, quan trọng và có thể quan sát được, mặc dù thường bị coi nhẹ phần nào. Một lần nữa, người ta ghi nhận những sự khác nhau bình thường rất rộng về sức mạnh của xung động với hành động và tư tưởng, và những sự khác nhau cá biệt này tồn tại suốt đời. Nhiều loại bệnh não (nhất là những bệnh liên lụy đến các phần hố mắt giữa của thùy trán) làm giảm xung động, đi đôi với thèo hoặc thiếu quan tâm đến kết quả của hành động. Trong những trường hợp như thế này mọi khía cạnh khác do đặc điểm của chức năng tâm trí có thể vẫn bình thường. Thiếu xung động về mặt bệnh lý hoặc mất ý chí có thể đạt đến cực độ - đến mức cầm lọng hoặc bất động, một trạng thái đôi khi gọi là *cảm bất động*. *Chậm phát triển tâm vận động* là mức nhẹ hơn của cùng trạng thái và là một đặc điểm của cả bệnh não và trầm cảm.

**MẤT THẤU HIỂU** Thiếu hiểu là trạng thái nhân thức dày dặn bao chất và mức độ suy giảm của mình, trở nên rối loạn rõ ràng hoặc bị loại bỏ trong mọi loại bệnh não gây ra những rối loạn hành vi phức tạp. Bệnh nhân bị rối loạn này ít khi tìm lời khuyên hoặc giúp đỡ vì bệnh. Thay vào đó, gia đình thường đưa người đó đến thầy thuốc. Chính vì thế những bệnh gây bất thường tâm trí cao độ hoặc phức tạp không chỉ gợi lên những thay đổi quan sát được về tâm trạng và hành vi, mà còn làm thay đổi hoặc làm giảm khả năng tự quan sát của bệnh nhân.

#### Tiếp cận bệnh nhân

Đứng trước một bệnh nhân có một hoặc nhiều rối loạn, điều thuốc phải chấp nhận những quy định khắt khe để bộc lộ đầy đủ suy giảm về khái niệm và trí lực. Những bất thường về tư thế, cảm giác, vận động và phản xạ không thể đưa hoàn toàn vào suy giảm thần kinh đã được chứng minh, mà nên nhớ rằng, sự liên kết của vùng viễn của não có thể bị hư hại nặng nề không có dấu hiệu thần kinh thuộc các loại này có thể chứng minh được.

Việc đánh giá bệnh nhân ban đầu bao gồm: (1) lịch sử đăng tin cậy của bệnh nhân, (2) kết quả khám tam trú, cái gọi là tình trạng tinh thần, (3) kết quả khám thần kinh còn lại và (4) dùng những xét nghiệm đặc biệt bao gồm nội tiết, sinh hóa và đặc chất, CT hoặc MRI, chụp cột sống, điện não đồ, đôi khi cần chụp mạch máu.

Lịch sử bệnh luôn luôn cần bổ sung bằng những thông tin thu nhập ở người không phải là bệnh nhân. Vì không thiếu hiểu nên thường thường bệnh nhân không nhận thức được bệnh của mình. Thực tế họ có thể không biết cả thua phòn của mình. Cần phải thẩm tra đặc biệt hành vi chung của bệnh nhân, sự điều chỉnh xã hội, khả năng làm việc, thói quen cá nhân và lịch sử gia đình.

Khám có hệ thống tình trạng tinh thần phải đạt các câu trả lời cho những câu hỏi sau:

- 1- Thiếu hiểu (bệnh nhân trả lời những câu hỏi về những triệu chứng chính):

Anh thấy có khó khăn gì? Anh có bị ốm không?  
Bệnh của anh bắt đầu từ khi nào?

- 2- Định hướng:

a) Hiểu biết về bản sắc cá nhân và tình huống hiện nay:

Tên anh là gì? Anh làm nghề gì? Anh sống ở đâu?  
Anh có gia đình chưa? Hiện nay anh làm gì?

b) Địa điểm. Chỗ anh ở hiện tại gọi là gì? Anh đến đây bằng cách nào? Anh ở tầng thứ mấy? Bản của người thư ký hoặc bảo mieu ở đâu? hoặc phòng tắm ở đâu?

c) Thời gian. Hôm nay là ngày mấy? Hôm nay là thứ mấy trong tuần? Bây giờ là mấy giờ nào? Anh đã ăn gì? Ngày nghỉ cuối tuần khi nào?

- 3- Trí nhớ.

a) Trí nhớ xa. Anh kể cho tôi biết tên các con của anh và ngày sinh của chúng? Anh lấy vợ khi nào? Tên thời con gái của mẹ anh là gì? Tên thầy giáo đầu tiên ở trường của anh là gì? Anh đã làm những công việc gì?

b) Gia đình. Anh cho tôi biết bệnh gần đây của anh (so sánh với các lời trước). Hôm nay anh ăn sáng cái gì? Tên tôi là gì? Hoặc tên người bảo mieu là gì? Hôm nay làm thử nghiệm gì? Các đầu đê trên bảo mieu này là gì? Kể cho bệnh nhân một câu chuyện đơn giản, nói hoặc viết, và yêu cầu nhớ lại sau 3-5 phút.

c) Nhắc lại: ngay lập tức (trí nhớ ngắn hạn). Nhắc lại các con số này theo lời (cho một loạt 3, 4, 5, 6, 7 sau đó 8 con số với tốc độ mỗi giây một số). Bây giờ cho bệnh nhân một loạt con số, rồi bảo họ nhắc lại theo thứ tự ngược lại.

- d) Thủ nhín. Cho bệnh nhân xem một tranh có

nhiều hình ảnh rồi hỏi xem họ thấy những gì và xem có chỗ nào không đúng.

#### 4- Những thông tin chung.

Hỏi tên các chủ tịch, những nhân vật lịch sử nổi tiếng hoặc tên các con sông lớn, hoặc thành phố lớn. Bảo bệnh nhân kể tên 10 loại quả, 10 loại hoa, 10 loại rau càng nhanh càng tốt.

#### 5- Khả năng hoạt động tâm trí kéo dài.

a) Tính toán. Thủ khả năng cộng trừ, nhân và chia. Trừ hàng loạt 7 hoặc 3 với 100 là một thử nghiệm tính toán cũng như tập trung.

b) Tự duy trừu tượng. Xem bệnh nhân có thể phát hiện những chỗ giống nhau và khác nhau giữa các lớp vật thể, hoặc giải thích một câu cách ngôn của một chuyên ngữ ngôn.

#### 6- Hành vi chung (thái độ, tác phong, sự chú ý, cách ăn mặc...)

a) Nội dung tư tưởng. Những ý nghĩ ngụy trí tư tưởng của bệnh nhân? Bệnh nhân có tin rằng tư tưởng và hành động của mình bị người khác kiểm soát hoặc truyền đi. Có hư giác và ảo tưởng không? Lời nói hấp dẫn hay không nói?

b) Tình khí. Bệnh nhân vui hay buồn? Họ cảm nghĩ gì? Có nóng nảy, lo lắng hay e sợ? Phát hiện cảm nghĩ gì qua lời nói, thái độ hoặc nét mặt?

7- Những thử nghiệm đặc biệt về các chức năng khu trú của não? Thử nghiệm cầm, nắm và mím; thử nghiệm mắt nói, vận hành hai tay, chức năng cảm giác của não. Khuyết tật thị trường, thử nghiệm khả năng về mặt đồng hồ, bắn đỗ nước Mỹ hoặc Châu Âu, sán não bệnh nhân...

Để tránh thử sự hợp tác đầy đủ của bệnh nhân, thày thuốc phải chuẩn bị cho họ những câu hỏi thuộc loại này. Nói cách khác, phản ứng đầu tiên của bệnh nhân là lảng túng hoặc giận dữ, bối rối họ cho rằng tinh thần của mình không lãnh mảnh. Trấn an họ rằng dây không phải thử nghiệm trí lực hoặc sự lãnh mảnh; làm như vậy có lợi.

Những phương pháp chính quy, khám khả năng tâm trí của người lớn, như thang trí lực người lớn của Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale) (WAIS) được dùng rộng rãi. Sự không thống nhất giữa các thử nghiệm từ vựng, bổ sung tranh, ghép các đồ vật làm thành một nhóm (liên quan tốt với trí lực trước khi mắc bệnh và tương đối bền (cố sức chịu đựng) đối với bệnh não làm loạn trí, và các

thử nghiệm số học, vẽ khói, ngôn tuy và tưởng tượng ngôn ngữ (giảm trong chứng điên loạn) sẽ cung cấp một chỉ số về hư hỏng. Thang trí nhớ của Wechsler là một phương pháp đáng tin cậy để lượng hóa mức độ rối loạn trí nhớ và còn giữ lại. Đặc biệt là ở những bệnh nhân có hội chứng quên Korsakoff, có sự sai lệch rõ ràng giữa thử nghiệm và WAIS và thang trí nhớ của Wechsler.

## NHỮNG HỘI CHỨNG THÔNG THƯỜNG

### MÊ SÁNG

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG** Được mô tả rõ nhất ở bệnh nhân nghiên rượu. Các triệu chứng thường phát triển sau 2 hoặc 3 ngày. Những thể hiện đầu tiên của cơn săp xảy ra là khó tập trung, nồng nàn không yên, run, mất ngủ và chán ăn hầu hết trong 30% các trường hợp có một hoặc nhiều cơn giật toàn thân, là một dấu hiệu lòn đầu tiên của bệnh. Sự thanh thản của bệnh nhân bị rối loạn vì những giấc mộng khó chịu và ghê sợ hoặc ảo giác. Có thể mất phương hướng nhất thời như phát hiện bằng một nhận xét không thích hợp thỉnh thoảng xảy ra.

Những dấu hiệu ban đầu này nhanh chóng mở đường cho một bệnh cảnh lâm sàng, trong trường hợp nặng là một trong những bệnh cảnh nhiều màu sắc và bi đát trong y học. Tình trạng ý thức hư hỏng (bộ máy cảm giác "u ám") ở chỗ bệnh nhân thờ ơ và không thể nhận thức mọi yếu tố của tình huống.

Bệnh nhân có thể nói liên miên, song rời rạc, trông có vẻ đau khổ và bối rối, nét mặt như có vẻ bức bối và sợ sệt. Theo cách cư xử và nội dung lời nói của bệnh nhân, rõ ràng họ hiểu sai ý nghĩa của các sự vật hàng ngày và những âm thanh ở xung quanh, có những hư giác nhìn nghe và sở sầu sắc, thường thuộc loại khó chịu. Lúc đầu bệnh nhân có thể nhất thời tiếp xúc với thực tế và thực sự có thể trả lời đúng đắn các câu hỏi, song một khi rơi vào tình trạng lú lẫn, rồi rầm thì trả lời sai và không thể tự duy được một cách chất chẽ không còn tự định hướng được nữa. Trước đó rất lâu, bệnh nhân không rõ bô được những hư giác, dù chỉ trong một giây, và không nhận ra gia đình hoặc thầy thuốc.

Thường có run mạnh và những động tác không yên. Mắt ngủ hoặc chỉ chớp mắt. Mắt dù ra, đồng tử giãn, kết mạc sưng huyết, mạch nhanh, cơ thể sút. Mồ hôi ra nhiều, nước tiểu ít và đặc. Những dấu

hiệu hoạt động quá mức của hệ thần kinh tự chủ so với bất cứ dấu hiệu nào, sẽ phân biệt mê sảng với mọi tình trạng lú lẫn khác.

Ở hầu hết bệnh nhân, các triệu chứng dịu đi sau 3-5 ngày, mặc dù một số trường hợp có thể tồn tại dai dẳng trong nhiều tuần. Dấu hiệu chắc chắn nhất của chấn đột cơn là ngủ yên và các khoảng sáng suốt kéo dài ra. Thường khởi hoàn toàn. Hình thái nặng nhất sẽ kết thúc bằng tử vong trong một số ít trường hợp.

Mê sảng thay đổi mức độ rất nhiều, không những từ bệnh nhân này đến bệnh nhân khác, mà ngay cả ở cùng một bệnh nhân, hàng ngày hàng giờ. Ở bệnh nhân này thì thấy hội chứng dày dặn, ở bệnh nhân khác lại chỉ thấy một hoặc vài thành tố. Ở dạng nhẹ nhất như thường thấy trong các bệnh là có sốt, tình thoảng nghỉ lẩn thẩn và nói rời rạc, xen vào đó có những lúc rất sáng suốt. Hình thái này không có hoạt động tự chủ và vận động quá mức, đôi khi gọi là *mê sảng im lặng* (hoặc mê sảng ít vận động) và khó phân biệt với những trạng thái lú lẫn khác. Cường động và hung phấn giống mê sảng cũng có thể diễn ra trong bệnh não do gan, giảm Na huyết và thường qua trong hạ đường huyền.

#### Giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh

Não của bệnh nhân chết vì *dellium tremens* thường chỉ rõ không có thay đổi bệnh lý có ý nghĩa. Những bệnh lâm sàng hiện tồn thường tại chỗ ở não gây ra mê sảng bao gồm viêm não tủy ở lamine, mạch, viêm não do virus và chấn thương. Định khu các lỗ thương này đáng chú ý đặc biệt. Có chiều hướng hay khu trú ở não giữa cao và dưới đồi, các thùy thái dương, làm liên tục đến thể luối hoạt hóa và hệ viễn.

Những nghiên cứu của Penfield về vỏ não người trong khi thăm dò bằng phẫu thuật đã chỉ rõ tầm quan trọng của thùy thái dương gây ra các hư giác nhìn, nghe và ngủ. Khi tổn thương khu trú ở dưới đồi thì hư giác nhìn có thể thích, nhạy cảm, kèm theo hiểu thấu tối (hư giác cuồng não Lhermitte). Điện não đồ trong mê sảng có thể cho thấy hoạt động *theta* không thành ổ (5-7Hz), trở lại bình thường khi nào hồi mê sảng.

Ở bệnh nhân khác, chỉ có điện thế thấp, hoạt động nhanh (11-20Hz), và trong mê sảng nhẹ hơn, thường không có bất thường nào.

Phân tích nhiều bệnh dẫn tới mê sảng chỉ gợi lên

3 cơ chế sinh lý khác nhau. Thứ nhất, ngừng ruột, thuốc ngủ, và những thuốc an thần khác sau một thời kỳ ngộ độc man tính là nguyên nhân thông thường nhất của mê sảng. Các thuốc này có tác dụng gây trầm cảm mạnh đối với một số vùng của hệ thần kinh trung ương. Có lẽ việc giải phóng và hoạt động quá mức của những phần này, sau khi ngừng thuốc, là cơ sở của mê sảng. Thứ hai, trong trường hợp nhiễm khuẩn, bệnh não nhiễm độc, hoặc mê sảng do thuốc gây nên như với atropin hoặc scopolamin, tình trạng mê sảng có thể do tác động trực tiếp của độc tố hoặc hóa chất ở vùng những phần đó của não. Thứ ba, các tổn thương phá hủy, như ở thùy thái dương khi bị chấn thương hoặc viêm não do *herpes simplex*, có thể gây ra mê sảng do rối loạn chức năng của những vùng đặc biệt này.

#### NHỮNG TÌNH TRẠNG LÚ LÂM CẤP TÍNH KẾT HỢP VỚI GIẢM TÌNH TÁO VÀ GIẢM HOẠT ĐỘNG TÂM VẬN ĐỘNG

##### Dấu điểm lâm sàng

Trong hầu hết các trường hợp diễn hành nhất, mọi chức năng tâm trí đều giảm tối ở một mức độ nào đó, song sự tinh túc, sự chú ý và khả năng nắm bắt mọi yếu tố của tình huống trực tiếp bị ảnh hưởng nhiều nhất. Ở hình thái nhẹ nhất, bệnh nhân có thể bình thường; chỉ việc không thu lại và tái hiện những cái xảy ra trước đó ít giờ hoặc ít ngày bộc lộ ra chức năng tâm trí không thỏa đáng. Bệnh nhân lú lẫn rõ hơn, thường dành nhiều thời gian ngồi nghỉ mà không muốn làm những cái mà bệnh nhân có thể làm được thích hợp. Chỉ những động tác tự động hóa và trả lời bằng nói là thực hiện thích hợp, và những cái này có thể cho phép người khám thu thập được ở bệnh nhân một số câu trả lời thích hợp và đúng với các câu hỏi về tuổi, nghề nghiệp và chỗ ở. Phản ứng chậm và không dứt khoát, và bệnh nhân khó chịu đựng được một sự trò chuyện. Bệnh nhân có thể buồn ngủ nhiều hơn bình thường. Trà lôi có chiều hướng đột ngột, nói nhất gừng và máy móc. Thường thấy rối loạn tri giác làm giải thích sai tiếng nói, các sự vật thông thường và hành động của người khác. Thường khó tìm ra bệnh nhân đang hư giác hay không, nghĩa là nghe và nhìn thấy những cái không có hoặc giải thích sai hoàn toàn những kích thích trong môi trường.

Tri giác không thỏa đáng và quên là do một tình trạng thường xuyên hoang mang. Không nhận biết

- được chung quanh và mất mọi cảm giác thời gian, bệnh nhân nhức lại cũng vẫn đè và có cảm nhận nết lác sáo cũng vậy. Có thể có ading này hoặc không. Một số bệnh nhân cực kỳ hoài nghi, đòi hỏi và hung bạo. Trên thực tế, một khuynh hướng paranoia có thể là đặc điểm rõ nhất và khó chịu nhất của bệnh.

Mê sảng càng sâu thì trò chuyện càng khó và đến một giai đoạn nào đó, bệnh nhân không chú ý và không trả lời nhiều câu đang diễn ra. Trả lời câu hỏi có khi chỉ một từ hoặc một câu ngắn, nói nhỏ, giọng run rẩy hoặc nói thầm, hoặc bệnh nhân có thể cảm thấy. Ở các giai đoạn xa nhất, tú lẩn mà đường cho sảng sở và cuối cùng hôn mê. Khi khai tên, vẫn còn một giai đoạn sảng sở và tú lẩn diễn ra theo trật tự ngược lại. Điều này thông báo cho biết một loại tú lẩn là biểu hiện của các quá trình bệnh và nặng nhất là sẽ gây hôn mê.

Ở những trường hợp điển hình nhất, loại tình trạng tú lẩn này khác với mê sảng: trường hợp khác có nồng độ và không yên, cao hơn bình thường, người ta khó nhận thấy sự giống nhau giữa cái này và cái kia. Cũng tương tự như thế, khi mê sảng có biến chứng thêm một bệnh chồng lên sảng sở (chẳng hạn, delirium tremens với viêm phổi, viêm màng não hoặc bệnh não do gan), có thể khó phân biệt mê sảng với những tình trạng tú lẩn khác.

Khi ý thức u ám tối thiểu và bị lẩn bắt đầu sau thầm và kéo dài vài ba tuần, nó có thể giống điện loạn. Lipomaki gọi đó là "diễn loạn đảo ngược được", và cho rằng nó là một tình trạng trung gian giữa mê sảng và điện loạn, và còn có thể có tiềm năng đảo ngược. Ta nên phân loại nó là một tình trạng tú lẩn kéo dài.

**Giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh:** Các tình trạng tú lẩn rất khác nhau và thường kết hợp với nhau: bệnh nhân có thể giải phẫu và sinh lý bệnh chung. Nói chung, tuy gấp tú lẩn thường ở bên cầu palis (không rõ) nhì là các phần sau. Các tú lẩn thường thiếu máu cục bộ rộng ở thùy đỉnh có chèn hướng làm cho bệnh nhân ít hoạt động, vô cảm và không nhận thức được những bất lực thần kinh của mình, mỗi phương hướng và thử c thường kết hợp vào (xem chương 24). Chỉ khi tú lẩn không gây ra liệt mi mắt, rối loạn cảm giác của người hoặc bốn mảnh đồng đánh tài bản chất thành ô của tú lẩn thường mới rõ. Nhồi máu đùi thị đặc biệt bên trái, thường kết hợp với tình trạng tú lẩn kèm theo rối

loạn trí nhớ gần. Tình hình bệnh này có thể dai dẳng nhiều ngày hoặc nhiều tuần, song thường khởi. Hay gấp hơn, cơ sở của tình trạng tú lẩn là một bệnh chuyển hóa cấp tính và những thay đổi bệnh lý, nếu phát hiện được, thì ở cả hai bên và tỏa lan. Thiếu O<sub>2</sub>, tăng đường huyết, và một vài ngộ độc thuốc là những nguyên nhân được thừa nhận, được chứng minh thêm bằng phân tích thích hợp sinh hóa máu, nước não tủy và nước tiểu. Dùi mỗi của những rối loạn sinh hóa này thường do những thay đổi hô hấp, rụng lặp cập, rung giật cơ, run phản xạ đồng tử vẫn còn. Điều chỉnh những rối loạn sinh hóa có thể đưa đến cải thiện nhanh bệnh của bệnh nhân. Bảng 23-1 phân loại những bệnh gây ra mê sảng và tú lẩn.

Bảng 23-1. Phân loại mê sảng và những tình trạng tú lẩn cấp tính.

### I. Mê sảng.

A. Trong một bệnh nội khoa hoặc ngoại khoa (không có dấu hiệu thần kinh thành ổ hoặc một bên; nước não tủy thường trong).

1. Tình trạng sau phẫu thuật (thiểu oxy) và sau chấn động.
2. Bệnh có sốt, viêm phổi, thương hàn, sốt rét, nhiễm khuẩn huyết do liên cầu, thấp khớp.
3. Ngộ độc tuyến giáp và ngộ độc ACTH (hiếm).

B. Trong bệnh thần kinh có dấu hiệu thành ổ hoặc một bên, hoặc nước não tủy thay đổi.

1. Tắc thông mạch máu, tắc sán hoặc chấn thương, đặc biệt khi liên tục đến các thùy thái dương và phần trên thùy não.

2. Viêm màng não do lao hoặc vi khuẩn cấp tính.
3. Chảy máu dưới màng nhện.
4. Viêm não virus hoặc viêm não-màng não, đặc biệt viêm não do herpes simplex.

C. Trong các tình trạng coi nghiêm, ngộ độc ngoại ô, và sau cơn giật (đôi khi của các bệnh nội khoa, ngoại khoa và thần kinh khác không có hoặc phủ hợp).

1. Ngừng ruou (delirium tremens), thuốc ngủ, thuốc an thần (không phải thuốc ngủ), sau nhiễm độc men tĩnh.
2. Nghiện độc thuốc: amphetamine, long não.

cinnain, ergot, scopolamin, atropin...

### 3. Mê màng sau co giật.

**H- Những tình trạng liều cấp tính kết hợp với giảm hoạt động tâm - vận động.**

**A- Kết hợp với một bệnh nội hoặc ngoại khoa (không có dấu hiệu thần kinh thành ở một bên; nước não ẩy trong).**

1. Rối loạn chuyển hóa: sưng sờ do gan, ure huyết, thiếu oxy, thừa CO<sub>2</sub> trong máu, hạ đường huyết, bệnh do porphyrin, mất cân bằng điện giải.

### 2. Các bệnh sốt.

#### 3- Suy tim suy huyêt kém thiếu O<sub>2</sub>.

#### 4. Tỉnh trạng sau mổ và sau chấn thương.

**B- Kết hợp với ngộ độc thuốc (không có dấu hiệu thành ở một bên, nước não ẩy trong): thuốc phiện, thuốc ngủ, các chất ức chế thần kinh thường gặp ở đây nhiều hơn so với mè sang:**

1. Bệnh mạch máu não, u, áp xe.
2. U nhau dưới màng cứng.
3. Viêm màng não.
4. Viêm não.
5. Bệnh già hoặc bệnh não khác kết hợp với nhiễm khuẩn có sót, phản ứng thuốc, suy tim, hoặc một bệnh nội hoặc ngoại khoa khác (diễn loạn bị che lấp).

**SA SỐT TRÍ THUỘC** Thuốc ngủ và sút trí lực dùng trong cách nói thông thường về thần kinh, thường chỉ nói họ chứng làm sảng bao gồm suy giảm trí nhớ, mất các chức năng làm trí khác do bệnh mạn tính thoái hóa não tiến triển. Một định nghĩa như vậy quá hẹp. Họ chứng sa sút trí tuệ không chỉ đặc trưng bằng sự hỏng trí lực mà còn cả những hành vi bất thường và thay đổi nhân cách. Hơn nữa, thật phi logic nếu để riêng ra một chùm những triệu chứng nào trên có sở dĩng đặc điểm tiến triển và thời lưu của chúng. Bởi có nhiều tình trạng sa sút trí tuệ do nhiều nguyên nhân và nhiều cơ chế, và bởi thời lưu trường diễn các nhân chỉ là một trong nhiều nguyên nhân, cho nên, dùng hơn là nên nói các sơ má trí tuệ hoặc các bệnh làm loạn trí.

Một khái niệm khác cần rõ là có sa sút trí tuệ là mất toàn bộ trong đó mọi chức năng trí lực đều bị ảnh hưởng ít nhiều ngang nhau. Khi phân tích

cần thận cẩn sau này sẽ tìm thấy chúng bao gồm nhiều chức năng riêng, mặc dù có liên quan, như trí nhớ, nói lưu loát, khả năng sử dụng các ký hiệu toán học, hiểu các quan hệ thị giác - không gian, suy nghĩ (tự duy) trùm tượng và giải quyết vấn đề. Mỗi một chức năng này (trừ tự duy) có giải phẫu học xác định ở nào, do đó có thể bị ảnh hưởng riêng biệt do bệnh. Chẳng hạn, trí nhớ giữ lại bao gồm những cơ chế neuron ở hai bên, các phần dưới - giáp của thùy trái, và cơ chế ngôn ngữ nằm ở vùng cạnh sylvius của bán cầu trái (trái). Cho nên không có gì là tì các bệnh làm loạn trí có thể ảnh hưởng đến một số chức năng trí lực nổi bật hoặc kết hợp, và thành những chuyển đoạn khác nhau.

Một điểm quan trọng khác là hầu hết các bệnh làm loạn trí xuất hiện lúc lớn tuổi hoặc dừng tuổi. Trong 17 loài bao gồm 15.000 người trên 60 tuổi, tỷ lệ trung bình mắc loạn nặng là 4,8%. Năm 1983, theo Jerry và Katzman, ở Mỹ có 1,3 triệu bệnh nhân bị diễn loạn nặng và thêm 2,8 triệu bị rối loạn trí nhẹ và vừa. Bởi dân số già ở thế giới phương Tây tăng lên cả về tỷ lệ dân cư và con số tuyệt đối, cho nên, quy mô của các vấn đề y học có báo động. Cuối cùng, cần phải nhấn mạnh các sa sút trí tuệ ở người già, cần phải coi những hậu quả không tránh khỏi của tuổi già, và những bệnh liên quan đến tuổi già, trong đó có 15% chữa khỏi được (Welch, 1981).

#### Đặc điểm làm sáng

Đặc điểm làm sáng hay thấy nhất và nguyên mẫu nhất là ở những người mắc bệnh Alzheimer. Những dấu hiệu sớm nhất của sa sút trí tuệ có thể hết sức tinh tế, khiến cả thầy thuốc tinh ý nhất vẫn có thể bỏ qua. Thường thường một người tinh ý hoặc bà con của bệnh nhân hoặc một nhân viên là người đầu tiên nhận biết được sự thiếu sáng suốt, sự sống nay, không chú ý, quên và không làm được theo những chuẩn mực thường; sau này bị đồng chí và thò o; không có khả năng tự duy trong sáng như thường là, sức khỏe chung giảm, kể cả sự kiểm tra trong lối nói, hành động và suy nghĩ, trí nhớ giảm, đặc biệt là những sự kiện xảy ra mới đây. Thường thường có thay đổi tình khi, hay gặp dưới dạng vô cảm hoặc là trầm cảm, hoặc phản kháng. Cũng có thể thấy tình hình dễ thay đổi, nghĩa là khi có sự kiện gọi là dao động từ cười sang khóc. Làn lối trong các thái độ về xã hội và ông xã, và lập luận bị rối loạn, có trường hợp này ta sớm, có trường hợp xảy ra muộn. Những ý tưởng paranoïa, ảo tưởng, đồi

khô có hư giặc có thể phát triển.

**Bảng 23-2. Phân loại lâm sàng sa sút trí tuệ.**

**I- Những bệnh trong đó sa sút trí tuệ thường là dấu hiệu duy nhất của bệnh thần kinh hoặc nội khoa.**

A. Bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ tuổi già.

B. Bệnh Pick.

**II- Những bệnh trong đó sa sút trí tuệ kết hợp với những dấu hiệu thần kinh khác song không có dấu hiệu bệnh nội khoa khác rõ rệt.**

A. Nhất thiết kết hợp với các dấu hiệu thần kinh khác.

- Mùa giật Huntington (mùa giật, múa vòn).
- Rối loạn định hướng chất trắng: bệnh Schilder, loạn đường adrenalin - chất trắng, loạn đường chất trắng di sắc, các bệnh làm mất myelin có liên quan (yếu cơ co rút, bại liệt hành tủy, mù, điếc).
- Lipofuscinosis và những bệnh ứ mỡ khác (động kinh rung giật cơ, mù, co rút, thất điều tiêu não).
- Động kinh rung giật cơ (rung giật tỏa lan, động kinh toàn thân, thất điều tiêu não).
- Bệnh Creutzfeldt-Jacob (rung giật cơ tỏa lan và thất điều tiêu não).
- Thoái hóa não - tiêu não (thất điều tiêu não kiểu trầm - cầu tiêu não và những kiểu khác).
- Thoái hóa não - hạch dây (mất vận hành, cứng đỡ) và bại trên nhân (liệt nhìn thẳng chậm chạp, loạn trương vùng cổ).
- Sa sút trí tuệ cùng với liệt cứng hai chân
- Vôi hóa hạch dây (không rõ nguyên nhân và thiểu năng cạn giáp).
- Bệnh Hallervorden - Spatz (các dấu hiệu bỏ thấp và ngoại thấp).
- Sa sút trí tuệ cùng với bệnh Parkinson (run, cứng đỡ, vận động chậm).

B. Thường kết hợp với những dấu hiệu thần kinh khác.

- Xo cứng mạch máu não và nhồi máu, thiếu máu cục bộ.
- U não, nhất là u vòi bọc ở thùy trán và thùy

thái dương, thê chai.

- Chấn thương não (dụng giáp não, chảy máu não giữa, u máu mạn tính dưới màng cứng).
- Bệnh Marchiafava - Bignami (mất vận hành và những dấu hiệu thùy trán khác).
- Não nước áp lực bình thường (gần như bao giờ cũng mất vận hành dâng dì và đôi khi là dài không tự chủ).

- Nhiễm khuẩn mạn tính hệ thần kinh trung ương: liên cầu, toxoplasma, điện loạn kết hợp với bệnh SIDA.

**III- Những bệnh trong đó sa sút trí tuệ thường kết hợp với dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của các bệnh nội khoa khác.**

A- Thiếu năng tuyến giáp.

B- Bệnh Cushing

C- Các tình trạng may định dưỡng như pellagra, hội chứng Wernick - Korsakoff và thoái hóa kết hợp bán cấp cột sống và não (thiếu vitamin B12).

D- Liệt nhẹ do giang mai thần kinh toàn thân và giang mai màng não - mạch máu.

E- Thoái hóa gan hình đậu có tính gia đình và mắc phai.

F- Ngộ độc thuốc mạn tính (thuốc ngủ và những thuốc an thần khác).

Hình thành một quy tắc là bệnh nhân ít hiểu hoặc không hiểu nhưng thay đổi này trong hành vi và không thấu hiểu ý nghĩa của chúng. Tuy vậy, khi mới bị, bệnh nhân có thể nhận thức được khả năng của mình suy giảm và trở nên trầm cảm vì cái đó.

Khi bệnh tiến triển, nhất là trong những bệnh thoái hóa thì mất hầu hết các khả năng tri lực. Lời nói và ngôn ngữ bị rối loạn nhất loạt. Không thể tìm từ hoặc tên thích hợp. Đọc nhầm các từ. Không đọc hiểu và nghe hiểu được. Về sau là dài không tự chủ được, đáp ứng giảm và cuối cùng thêm vào bệnh cảnh lâm sàng là sự căm hống. Những rối loạn thực thể thứ phát có thể xảy ra. Ăn uống lúc mới mắc bệnh có thể tăng, về cuối thường hạn chế, và kết quả là gầy mòn. Di chuyển không được, những vận động tùy ý phối hợp kém. Một bệnh có sốt hoặc một rối loạn chuyển hóa sẽ làm tăng lú lẫn rõ rệt, thậm chí sững sờ hoặc hôn mê, chỉ rõ tình trạng bấp bệnh của bà trù não.

Cuối cùng, bệnh nhân nằm tại giường suốt ngày và chết vì viêm phổi hoặc một nhiễm khuẩn khác chen vào. Toàn bộ quá trình có thể tiến triển trong vài tháng và thường là vài năm.

Nhiều thay đổi hành vi là kết quả trực tiếp (nghĩa là những triệu chứng tiên phát) của bệnh thuộc hệ thần kinh; những triệu chứng khác là thứ phát đó là những phản ứng với thảm họa mất tinh thần. Ví dụ: người loạn trí tìm sự cõi đơn để che dấu buồn rầu và như thế tỏ ra cách ly với xã hội hoặc vô cảm. Một điều nữa là sự ngắn ngủi quá đáng có thể là một cố gắng để bù trừ tri nhớ suy giảm, lo sợ, buồn rầu hoặc nồng nàn này có thể phản ánh không thỏa mãn đúng với cuộc sống cần thư hợp. Hình như ở một trạng thái hư hỏng khá lâu rồi, mà bệnh nhân vẫn còn có thể phản ứng với bệnh và những người chăm sóc.

Các bệnh thoái hóa có thể kết thúc bằng sự hoàn toàn mất vỏ não. Bệnh nhân nằm mò mẫm nhưng không nhận thức được cái gì đang diễn ra. Không bao lâu bệnh nhân sẽ không nói hoặc không trả lời các mệnh lệnh lời nói. Không quan tâm đến ăn hoặc uống mặc dù vẫn nuốt được khi cho thức ăn, thức uống vào miệng. Cơ mặt và các chi cũng đỡ, tăng phản xạ gần và đôi khi có dấu hiệu Babinski. Nổi bật là sự cầm nắm và mũi. Ải dại không tự chủ.

**Giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh** Bệnh thường liên quan đến bệnh thuộc thể rõ ràng của não và não trung gian. Tóm lại, chẳng hạn bệnh Alzheimer - phức hợp sa sút trí tuệ tuổi già và bệnh Pick, quá trình chủ yếu là thoái hóa và mất các tế bào thần kinh ở các vùng liên kết của vỏ não, cùng với sự thay đổi thứ phát ở chất não trắng. Thoái hóa các nơron giới hạn ở dải thị cũng có thể gây ra sa sút trí tuệ. Những bệnh khác như múa giật Huntington và thoái hóa lúng não và não - hạch dày, kết hợp với thoái hóa các nơron ở nhân vò hển và nhân dưới. Bệnh xơ cứng mạch máu cũng có thể đưa đến nhiều ổ nhồi máu khắp dải thị, hạch dày, thâm não và não, cùng với điện loạn.

Não bị liên lụy có thể bao gồm các vùng phòng chiếu vận động, cảm giác hoặc thị giác cũng như các vùng liên tưởng. Bệnh tượng đối hiếm, trong đó tinh thần bị hư hỏng, lẩn át bệnh cảnh lâm sàng, gọi là *sa sút trí tuệ nhồi máu nhiều chỗ*. Chấn thương có thể gây dựng gấp các hồi não, đặc biệt các phần dưới và trước thùy trán và thùy thái dương, cũng như hoại tử và xuất huyết ở não giữa, tổn thương

trách nhiệm về súng sò, hòn mê hoặc sa sút trí tuệ kéo dài. Hầu hết bệnh gây ra sa sút trí tuệ có tổn thương lan rộng; thùy trán và thùy thái dương bị nhiều hơn các phần não khác.

Ngoài cơ chế phá hủy mô não, có thể có những cơ chế khác tác động trong một số trường hợp. Áp lực não trong sự tăng lên trưởng diến hoặc não nước mạn tính (các não thắt to, cho nên áp lực có thể không quá 180 mmHg) bất kỳ nguyên nhân gì thường kết hợp với rối loạn chức năng tam giác toàn bộ. Dáng đi cũng thường rối loạn. Để ép chân não trắng là yếu tố chính. Để ép một hoặc hai hán cầu não do u máu mạn tính dưới màng cứng có thể gây rối loạn rộng chức năng vỏ não. Một quá trình viêm tỏa lan thi ít nhất cũng là một phần cơ sở của điện loạn trong giang mai và một số nhiễm virus như viêm não do herpes simplex. Sau hết, nhiều bệnh nhiễm độc và chuyển hóa đã bắn đến ở các chương có thể ngăn cản chức năng thần kinh trong một thời gian, và tạo ra bệnh cảnh lâm sàng giống như sa sút trí tuệ, nếu như không giống hệt. Phải nghĩ rằng mỗi trường sinh hóa thay đổi đã ảnh hưởng đến chức năng nơron.

#### Phân loại các sa sút trí tuệ

Không phải tất cả những liệt kê ở bảng 23-1 là có tầm quan trọng như nhau trong nguyên nhân của sa sút trí tuệ. Có một số bệnh hiếm gặp. Trong số 84 bệnh nhân có sa sút trí tuệ tiền tuổi già đã được xác định (tuổi ít nhất là 65) cho vào trung tâm thần kinh học của Anh, 58% teo não, có lẽ kiệu Alzheimer, 10% sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều chỗ. Bởi đây là bệnh viện thần kinh tiếp nhận đầu tiên, cho nên tỷ lệ cao, gần 10%. Não nước áp lực bình thường, sa sút trí tuệ do rượu, bệnh Creutzfeldt - Jacob, múa giật Huntington, di chủng sau chấn thương và nghiện rượu là nguyên nhân của 30% còn lại. Ở dân số già (trên 65 tuổi), teo não tìm thấy ở khoảng 80% và sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều chỗ là 15% (Tomlinson). Có lẽ các thống kê do Willis thu thập khi điều tra bệnh nhân bị sa sút trí tuệ vào bệnh viện của Viện đại học là tiêu biểu nhất. Các thống kê này được trình bày ở bảng 23-3.

#### Chẩn đoán phân biệt

Công việc đầu tiên đối với loại bệnh nhân này là nắm chắc vấn đề trung tâm: thoái hóa toàn bộ tiến dần về trí lực và thay đổi nhân cách. Có thể cần phải khám bệnh nhân nhiều lần trước khi tin vào những kết quả lâm sàng tìm thấy. Về mặt này, dùng

các thang đã chuẩn hóa để đánh giá sa sút trí tuệ, như thang Blessed, có thể có lợi.

Một khuyết điểm dễ mắc phải là cho rằng chức năng tâm trí bình thường nếu bệnh nhân chỉ than phiền nóng tính, mệt, mất ngủ hoặc những triệu chứng thể xác không rõ và gần cho bệnh là những rối loạn tâm bệnh. Điều này có thể tránh được nếu luôn luôn nhớ rằng những rối loạn đó ít khi bắt đầu ở tuổi trung niên hoặc đang tuổi. Một quay tắc thực tế là nghĩ rằng mọi tâm bệnh bắt đầu ở thời kỳ này đều do hoặc bệnh thực thể của não, hoặc loạn tâm trầm cảm.

Mỗi nói nhẹ-không nên nhầm với sa sút trí tuệ. Những bệnh nhân mỗi nói không tự tin, lời nói của họ có thể rời rạc. Hơn nữa, họ có thể lo lắng và trầm cảm một cách vô lý. Chú ý cẩn thận đến thực hiện nói ở những bệnh nhân này sẽ dẫn tới chẩn đoán đúng đắn trong hầu hết các trường hợp và quan sát tiếp sẽ tìm ra được hành vi của họ, trừ có liên quan đến rối loạn ngôn ngữ đều trong giới hạn bình thường.

Những bệnh nhân trầm cảm là một vấn đề khác. Họ có thể nhận mất chức năng tâm trí của họ kém, hoặc họ quên và không thể tập trung. Xem xét kỹ từ những nhận xét này, sẽ cho thấy họ có thể nhớ thực sự những chi tiết về lịch sử của mình và không có thay đổi định tính trong chức năng nhận thức. Khó khăn của họ là hoặc thiếu nghị lực và quan tâm, hoặc lo lắng chúng ngắn cảm tập trung chú ý vào một cái gì đó, trừ những vấn đề riêng của mình. Ngay cả các thử nghiệm tâm trí, họ cũng làm không đúng vì cảm xúc, rất giống như một sinh viên lo lắng làm bài sai khi vào thi. Khi bệnh nhân bình tĩnh, nhớ được tên an và có nhiều thì giờ hơn để làm những thử nghiệm thì chức năng tâm trí sẽ tốt hơn, điều này chỉ rõ rằng tâm trí không bị hư hỏng. Những bệnh nhân có chứng hưng nhẹ có thể làm thử nghiệm trí lực sai vì họ lo lắng và căng thẳng. Nên nhớ rằng những người sa sút trí tuệ, trừ các giai đoạn đầu của bệnh thì ít khi có thiếu hiểu biết để than phiền về tâm trí hư hỏng của mình; những người chấp nhận trí nhớ kém ít khi hiểu được mức độ bất lực. Thầy thuốc dùng bao giờ tin vào những lời của bệnh nhân liên quan đến hiệu lực của chức năng tâm trí, và luôn luôn phải đánh giá các thử nghiệm của tình trạng cảm xúc và động cơ, khó nhất khi làm thử nghiệm với những bệnh nhân loạn trí nhẹ, lại có trầm cảm và CT cho thấy não rộng ra ít nhiều, thậm chí tối mức xuất hiện vẫn dễ náo nức áp lực

bình thường. Dù khi có trầm cảm thêm vào tài chí có thể biết chắc được bằng cách dùng thử thuốc chống trầm cảm theo kinh nghiệm.

Một vài rối loạn chuyển hóa hoặc nội tiết, như thiểu năng tuyến giáp, điều trị bằng ACTH, bệnh Cushing hoặc bệnh Addison, hoặc tình trạng hậu sản, có thể gây khó khăn cho chẩn đoán, vì bệnh cảnh làm sáng hết sức khác nhau. Một số bệnh nhân có vẻ sa sút trí tuệ, còn số khác thì loạn tâm hồn cấp tính; nếu tình khi thay đổi hoặc ho tưởng nỗi bật, nó sẽ gọi lên loạn tâm cuồng hưng-trầm cảm, hoặc tình thần phân liệt. Trong những điều kiện như thế, có thể nhận biết mức độ lú lẫn nào đó, và trên cơ sở đó có thể loại trừ tình thần phân liệt và loạn tâm cuồng hưng-trầm cảm. Nên nhớ rằng, các triệu chứng tâm trí bắt đầu tiếp diễn thì bao giờ cũng gọi lên một tình trạng lú lẫn mê sảng, vì các bệnh này thường đảo ngược được, phải phân biệt với các bệnh làm loạn trí (xem các phần trên).

Một khi đã quyết định bệnh nhân bị một bệnh làm loạn trí, thì bước tiếp theo là phải quyết định bằng khám thực thể cần thận xem có các dấu hiệu, hoặc chỉ dẫn khác của bệnh thần kinh hoặc nội khoa hay không. Điều này cho phép thầy thuốc xếp trường hợp đó vào một trong 3 loại phân loại làm sáng (bảng 23-2). CT, MRI, điện não đồ, chọc cột sống và nghiên cứu đặc chất chẩn đoán. Bước cuối cùng là quyết định dựa trên toàn bộ bệnh cảnh làm sáng, bệnh thuộc loại nào trong ba loại. Điều này có thể khó làm. Nếu sa sút trí tuệ mới bắt đầu, do biến chứng của dùng thuốc, hoặc kết hợp với động kinh, thay đổi dương hoặc một bệnh nội tiết, thì cần phải theo dõi một thời gian trước khi xác định chẩn đoán. Cuối cùng, điều quan trọng nên nhớ là chẩn đoán đúng các hình thái tâm bệnh chưa được (chẳng hạn liệt toàn thân, u máu dưới màng cứng, u não, ngộ độc thuốc men tĩnh, não nước áp suất bình thường, pellagra hoặc những tình trạng suy giảm khác, thiểu năng tuyến giáp), có tầm quan trọng thực tế lớn hơn là chẩn đoán các hình thái không chưa được.

#### SA SÚT TRÍ TUỆ TUỔI GIÀ VÀ NHỮNG BỆNH MÃO KHÁC CÓ THÊM BIỂU CHỨNG CÁC BỆNH NỘI HOẶC NGOẠI KHOA (SA SÚT TRÍ TUỆ U ÁM)

Nhiều bệnh nhân già nhập viện vì một bệnh nội hoặc ngoại khoa thường bị lú lẫn tâm trí. Có lẽ sự hư hỏng này là do bệnh não có trước trong hầu hết

trường hợp sa sút trí tuệ tuổi già kiểu bệnh Alzheimer, gia đình có thể biết hoặc không biết trước khi có biến chứng của bệnh phát ra. Những bệnh não khác (mạch máu, tảo sán, mất myelin) cũng có tác dụng như thế.

Mỗi đặc điểm lâm sàng nhận thấy trong các tình trạng lú lẫn cấp tính đều có thể có. Mức độ nặng thay đổi rất nhiều. Lú lẫn chỉ có thể phản ánh bất lực của bệnh nhân kể lại từng chuyến đoạn lịch sử bệnh, hoặc nặng quá khiến bệnh nhân thực sự là *non campus meus*.

Mặc dù hầu hết các bệnh có biến chứng có thể làm lộ ra lú lẫn, đặc biệt hay gặp nhất là bệnh nhiễm khuẩn, các tình trạng sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật, nhất là sau chấn thương chân động não, mổ đục nhau (trong trường hợp này lú lẫn là do nhát thở bị ngăn cản thị giác), suy tim sung huyết, bệnh hô hấp mạn tính, thiếu máu nặng, nhất là thiếu máu ác tính. Thường thường khó quyết định trong nhiều yếu tố, cái nào chịu trách nhiệm gây ra lú lẫn, và có lẽ không phải chỉ một yếu tố. Ở một bệnh nhân tim có loạn tam lú lẫn chẳng hạn, có sốt nhẹ, dòng máu não ở bên ria giảm, ngộ độc vì một hoặc nhiều thuốc, chức năng thận quá kém, mất cân bằng nước và điện giải là nguyên nhân.

Khi những bệnh nhân này khỏi bệnh nội hoặc ngoại khoa thì họ thường trở lại trạng thái trước khi mắc bệnh, mặc dù có thiếu sót, lúc này gia đình và thầy thuốc cần chú ý nhiều hơn trước.

#### HỘI CHỨNG QUÊN

*Hội chứng quên, hội chứng quên chuyện phiếm và loạn tam Korsakoff* là những từ dùng thay thế nhau để chỉ một rối loạn duy nhất, nhưng thông thường của chức năng nhận thức, trong đó trí nhớ bị rối loạn quá mức so với mọi yếu tố khác của tâm trạng và hành vi. Nó có hai đặc điểm nổi bật, mức độ nặng có thể khác nhau, song bao giờ cũng đi kèm: (1) khả năng nhở lại các sự kiện bị rối loạn và những thông tin khác đã được ghi lại trước khi phát ra bệnh (quên ngược) và (2) khả năng thu nhận những thông tin mới, nghĩa là học hoặc hình thành những ký ức mới (quên xuôi). Các chức năng nhận thức (nhất là khả năng tập trung, tổ chức không gian, trừ tượng hóa thị giác và lời nói) ít hoặc hoàn toàn không phụ thuộc vào trí nhớ cũng bị rối loạn, song tương đối ít. Bệnh nhân có chiều hướng không có sáng kiến và tinh tú敏锐, thường thường thỏa mãn

khả năng nhắc lại một loạt những con số hoặc một câu nói (trí nhớ tức thời) nguyên vẹn. Các ký ức mới bị ảnh hưởng nhiều hơn ký ức xa, song mức độ thi thay đổi theo bản chất và mức độ nặng của bệnh. *Chuyện phiếm* là lầm lẫn những câu trả lời hoặc kể những chuyện tưởng tượng thi bao giờ cũng có, chủ yếu thấy ở giai đoạn bệnh cấp tính.

Dịnh nghĩa loạn tam Korsakoff cũng được xác định dựa trên chỗ một số mặt ứng xử và chức năng tâm trí vẫn nguyên vẹn. Bệnh nhân tinh táo, chủ ý, đáp ứng và có thể hiểu từ nói và viết, có thể suy diễn thích hợp từ những tiền đề cho biết, có thể giải quyết vấn đề như kết luận theo trí nhớ xuôi của họ. Các đặc điểm "âm tính" này có liên quan trọng đặc biệt, vì nó giúp phân biệt loạn tam Korsakoff với một số rối loạn khác, trong đó suy giảm chủ yếu không phải ở trí nhớ giữ lại mà ở cơ chế tâm lý khá, chẳng hạn sự chú ý và trí giác.

Bảng 22-3. Tần số các bệnh não lâm loạn trí (417 trường hợp)

Số lượng	Phần trăm
Sa sút trí tuệ không rõ nguyên nhân *	199
Sa sút trí tuệ do rượu (hội chứng Korsakoff)	42
Sa sút trí tuệ do nhiều yếu tố	39
Não nề, áp lực bình thường	25
Khối bên trong sọ	20
Mùa giật Huntington	12
Ngộ độc thuốc	10
Điếc loạn sau chấn thương	7
Những bệnh não khác được xác định (chảy máu dưới màng nhện, thiếu năng và tăng năng tuyển giáp, viêm não, thiếu O <sub>2</sub> , thiếu máu ác tính)	28
Điếc loạn giả	5
Tĩnh thần phân liệt	16
Trầm cảm	2
Cuồng hưng	2
Bệnh khác	7
Không chẩn đoán	4
Không sa sút trí tuệ	4

\* Phải lớn bệnh nhân nhóm này được đánh giá là bệnh Alzheimer, sự chú ý và trí giác (như ở bệnh nhân mệt mỏi, lú lẫn hoặc sảng惚), nhở lại (như ở bệnh nhân hysteria hoặc ý chí (như ở bệnh nhân mệt ý chí có bệnh ở thùy trán)).

## Giải phẫu bệnh

Những cấu trúc giải phẫu có tầm quan trọng đặc biệt trong chức năng trí nhớ là não trung gian (vùng giữa các phần giữa của nhân lưỡng giác thuộc diencephalon) và các phần giữa dưới của thùy thái dương, đặc biệt các tổ chức hải mã và chất trắng nằm bên dưới. Tổn thương hai bên ở bất cứ vùng nào thuộc các vùng này làm rối loạn trí nhớ và học nhiều nhất so với các chức năng nhận thức khác; thậm chí tổn thương một bên ở diencephalon hoặc thùy hải mã cũng gây ra tác dụng như thế, với mức độ nhẹ hơn. Hình như các cấu trúc giải phẫu nói trên bị liên lụy trong mọi hình thái học tập, và thống hợp các kỹ năng mới hình thành, và chúng là mối liên quan nhau nhưng sống còn giữa thể lưỡi của thần não cao (thể này phải toàn vẹn để giữ cho tinh thần sáng suốt, điều tiên quyết cho mọi học tập), và vỏ não là nơi của những kỹ năng đặc biệt, nghĩa là sự nhớ từ, hình vẽ, hình học, con số.

## Phân loại các bệnh có hội chứng quên

Bảng 23-4 trình bày phân loại các bệnh này. Một số hội chứng là đặc nhất. Chẳng hạn quên toàn bộ thông qua do Fisher và Adams mô tả đầu tiên, một người dùng tuổi (thường thường trên 50), đột nhiên trở nên hoang mang, không tin chắc vào nội dung ô, giờ trong ngày và mình đang làm gì. Nếu nói cho một cái gì, thì bệnh nhân quên nhanh và hồi lại nhiều lần một câu hỏi. Trái với bệnh nhân có động kinh thùy thái dương, bệnh nhân quên toàn bộ thông qua tiếp xúc với môi trường và có thể trả lời những câu hỏi phức tạp, đọc, làm tính và làm những việc thường lệ.

Cũng bắt đầu quên các sự kiện xảy ra mấy ngày hoặc mấy giờ trước khi cơn xảy ra. Trong thời gian quên, không có dấu hiệu tái nhợt, co quắp, hoặc ý thức bị thay đổi. Sau ít giờ, bệnh nhân khỏi hoàn toàn song có lỗ hổng trong trí nhớ, giống như trong cơn và một thời gian ngắn trước khi phát bệnh. Trong cơn, điện não đồ có thể có những thay đổi nhỏ ở vùng thái dương. Một thiếu máu cục bộ do bệnh làm tắc mạch các nhánh thái dương của động mạch não sau, là một nguyên nhân mực nhọn. Hầu hết bệnh nhân chỉ có một cơn và chẳng cần chữa gì cả. Có thể xảy ra hai ba hoặc nhiều cơn, nhưng không biết làm gì để đề phòng. Viêm não do herpes simplex là một nguyên nhân thông thường của trạng thái quên, bởi nó có chiều hướng khu trú ở phần

giữa của thùy trán (xem chương sau). Ở một vài bệnh nhân bị carcinomatosis, đã tìm thấy viêm não vùng viền không rõ nguyên nhân (xem chương sau). Một số u và bọc thâm nhiễm thùy thái dương, các cung đùi và diencephalon trong vài tuần tới vài tháng, đưa đến một hội chứng đặc biệt.

Trong nhiều bệnh này, những thành tố khác của chức năng tâm trí bị rối loạn kết hợp với những rối loạn thần kinh khác, hay bị nhất là không có xung động-chạm tâm vận động.

## Bảng 23-4. Phân loại các bệnh có hội chứng quên.

### I. Hội chứng quên bắt đầu đột ngột, thường khôi phục nhưng không khỏi hoàn toàn.

- A- Nhồi máu thùy hải mã hai bên hoặc một bên (trái) do huyết khối xơ cứng động mạch hoặc tắc mạch các động mạch não sau, hoặc các nhánh thái dương dưới.
- B- Chấn thương vùng gian não hoặc thái dương dưới giáp.
- C- Chảy máu tự phát dưới màng nhện.
- D- Ngộ độc CO và những tình trạng thiếu O<sub>2</sub> khác (hiếm).

### II. Quên bắt đầu đột ngột, kéo dài ít và khôi phục nhanh.

- A- Động kinh thùy thái dương.
- B- Tình trạng sau chấn động.
- C- Quên toàn bộ thông qua.

### III. Hội chứng quên bắt đầu bẩn cấp, khởi ở mức độ khác nhau, thường để lại dấu vết vĩnh viễn.

- A- Bệnh Wernick - Korsakoff.
- B- Viêm não do herpes simplex.
- C- Viêm màng não lao và những hình thái khác có đặc điểm là xuất tiết hạch ở đây não.

### IV. Các tình trạng quên tiến triển chậm.

- A- Các u bao gồm vách não thất 3 và các thùy thái dương.
- B- Bệnh Alzheimer và những rối loạn thoái hóa khác (chỉ ở giai đoạn đầu thôi).

## NHỮNG RỐI LOẠN HÀNH VI KHÁC KẾT HỢP VỚI BỆNH NÃO

Khi ta cố gắng xếp loại mọi bệnh nhân có rối loạn

tâm trạng và hành vi tương đối cấp hoặc bán cấp theo các loại hội chứng nói trên thì còn khá nhiều khó khăn để xếp loại, gần như có vô số những hội chứng có những rối loạn chức năng (bất thường) sau đây: giảm hoặc tăng mức lối nói tư tưởng, hành động; mất phương hướng về thời gian, mất sáng suốt và không quan tâm; mất tinh tú phát và hài hước, cảm và giảm vận động, chống lại và phủ định, cảm ghét, không tuân thủ các phong tục xã hội, lạm dụng ngôn ngữ thù tục, sợ hãi vô cớ, hàn hoan, không quan tâm thích hợp, than phiền thi giác mèo mò, quá mẫn cảm với âm thanh, khêu giác và thi giác mèo mò, không tìm được tên các đồ vật, theo dõi chuyện trò và suy nghĩ một cách chật chẽ, hô hấp sinh dục, thiếu khiêm tốn và những dấu hiệu thoát ức chế khác, động kinh và rối loạn giấc ngủ. Rõ ràng dấu hiệu này không có nghĩa cơ bản như nhau và phần lớn chỉ có giá trị khú trú tương đối. Có thể kết hợp với té nửa người nhất định, liệt nhẹ nửa người, mất nói thực sự hoặc bầm mành đồng danh, song thậm chí nếu không có dấu hiệu một bên này, cũng vẫn chỉ rõ có bệnh ở não.

Những hội chứng bao gồm những yếu tố này có thể quan sát thấy trong viêm não toàn bộ gây xơ cứng bán cấp, bệnh laesosia kèm theo viêm não-màng não. Bệnh viêm não-màng não Behcet, toxoplasmosis ở người lớn, bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (các bệnh xơ cứng nhiều chỗ làm mất myelin cấp hoặc bán cấp), viêm họng hạt nhiều hình thái, gliomatosis cerebri, ung thư kèm theo bệnh não kiệu nhiều ổ, di căn u nhiều chỗ, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn cấp và bán cấp, huyết khối thiếu tiểu cầu. Việc giải thích đầy đủ hơn một số triệu chứng não kể trên sẽ tìm thấy ở các chương nói về những bệnh này.

## QUÁN LÝ BỆNH NHÂN.

### CHĂM SÓC BỆNH NHÂN MỀ MÃNG VÀ LÚ LẮN

Cố gắng chữa bệnh đầu tiên là nhằm khống chế bệnh nội khoa nằm bên dưới. Những mục tiêu khác là làm yên lòng bệnh nhân và bảo vệ khỏi bị những tổn thương. Một y tá riêng hoặc một người theo dõi, hoặc một người trong gia đình cần luôn luôn có mặt bên cạnh bệnh nhân nếu có thể được. Tùy theo mức độ hoạt động của bệnh nhân, mà giường nên có khóa, cửa sổ có che chắn, và giường thấp. Nên cho bệnh nhân đi lại trong phòng hơn là trói

tại giường, làm thế này bệnh nhân có thể đấu tranh với mức kiệt sức và suy sụp.

Nếu ít hoạt động, có thể buộc cổ tay bệnh nhân bằng dây da vào giường, quần khăn trải giường hoặc bao giường bằng một cái túi, cho bệnh nhân ngồi lên và di lại một số thời gian trong ngày, trừ khi có chống chỉ định vì bệnh nguyễn phát.

Phải ngừng ngay thử thuốc có thể gây ra từ lần cấp tính hoặc mề mảng (trừ khi ngừng thuốc là có số của bệnh này). Trong trường hợp đó, chlordiazepotid, chlorpromazin và diazepam là những thuốc hữu hiệu thay thuốc da dùng, song các thuốc an thần có: paraldehyde và chloralhydrat cũng an toàn ngang nhau và hữu hiệu nếu cho đủ liều. Cho bất cứ thuốc gì cũng phải tiếp tục cho đến khi hồi phục giác ngủ tự nhiên. Trường hợp mề mảng nặng, dùng thuốc phải cẩn thận. Không nên cố gắng loại bỏ hoàn toàn cường động; muốn thế phải dùng liều thuốc rất cao, và khi đó có thể làm rối loạn nguy hiểm các chức năng sống. Mục đích làm an thần là làm dịu cường động để bệnh nhân khỏi kiệt sức và chăm sóc được dễ dàng.

Những tình trạng từ lần liên quan đến thuốc chống trầm cảm, chẳng hạn như amitriptylin phải cho thuốc kháng bằng phystostigmin với liều 2mg.

Về hiệu dược chất dịch cho vào và thải ra, và nếu thiếu chất dịch và điện giải thì phải điều chỉnh. Lymph mạch và do huyết áp đều đặc để đề phòng truy mạch. Truyền máu toàn phần và thuốc vận mạch có thể cứu sống nếu có sút phát triển.

Cuối cùng, thày thuốc nên hiểu biết những biện pháp chữa những bệnh nhỏ có thể làm bất kỳ và nghỉ ngơi, và làm giảm khuynh hướng hư giặc. Phòng ném đế ánh sáng mở về đêm, và nếu có thể được thì không nên chuyển bệnh nhân từ phòng này sang phòng kia. Mọi thủ tục cần giải thích chi tiết, ngay cả những việc giản đơn như đo huyết áp và lիy mạch. Một người trong gia đình có mặt sẽ làm cho bệnh nhân giữ được sự tiếp xúc với thực tế.

Hầu hết bệnh nhân mề mảng đều khỏi nếu được chữa thuốc đúng đắn và chăm sóc hộ lý tốt. Nên tránh an gia đình về điểm này và gia đình cũng phải hiểu hành vi bất thường và những hành động phi lý của bệnh nhân là ngoài ý muốn, và chỉ là triệu chứng của bệnh não. Một khi khỏi, bệnh nhân cũng quên đi một phần thời kỳ lú lẫn; phải lắp chỗ trống bằng những thông tin do thày thuốc và gia đình cung cấp.

## QUẢN LÝ BỆNH NHÂN SA SÚT TRÍ TUỆ VÀ TRẠNG THÁI QUÊN

Những rối loạn tâm trí lớn này là những tình trạng lâm sàng rất nặng, nên cho bệnh nhân vào viện trong một thời gian để theo dõi. Khi đó thầy thuốc có dịp để xem bệnh nhân nhiều lần trong môi trường trung lập và khai hảng định của bệnh viện, có thể thực hiện những thủ tục đặc biệt như CT, MRI, chụp cột sống, điện não đồ cũng như phân tích máu và tình trạng nội tiết, phân tích đặc chất học và những chuyển hóa bất thường, thuốc.

Một khi đã xác định bệnh nhân bị một bệnh làm loạn trí không chữa được hoặc một bệnh não làm quên, thi phải báo cho một người của gia đình chịu trách nhiệm biết về những sự kiện bệnh.

Nên nói cho bệnh nhân biết là họ bị một bệnh thần kinh cần phải nằm nghỉ và chẩn; không nên nói nhiều hơn. Nên cho gia đình biết chẩn đoán và tiên lượng nếu đã chắc chắn. Nếu những bất thường nhẹ và có hoàn cảnh thích hợp thì nên để bệnh nhân tại nhà, tiếp tục những hoạt động quen thuộc và dùng thuốc thích hợp. Nếu bệnh nhân còn làm việc mà loạn trí, thi nên thu xếp cho nghỉ việc. Ở các giai đoạn xa hơn của bệnh thần kinh và tâm trí suy yếu rõ rệt, thi nên khuyên đưa vào chẩn tại bệnh viện. Chữa triệu chứng động kinh. Bổ thần kinh, vitamin dưới dạng dextroamphetamine, caffeine acid nicotinic có tác dụng làm暂缓 thời các chức năng tâm trí. Bồn chồn ngoài ý muốn, đi lang thang ban đêm, hoặc lo lắng có thể làm giảm đi bằng các thuốc an thần thích hợp. Các thuốc đặc trị hiện nay còn đang nghiên cứu.

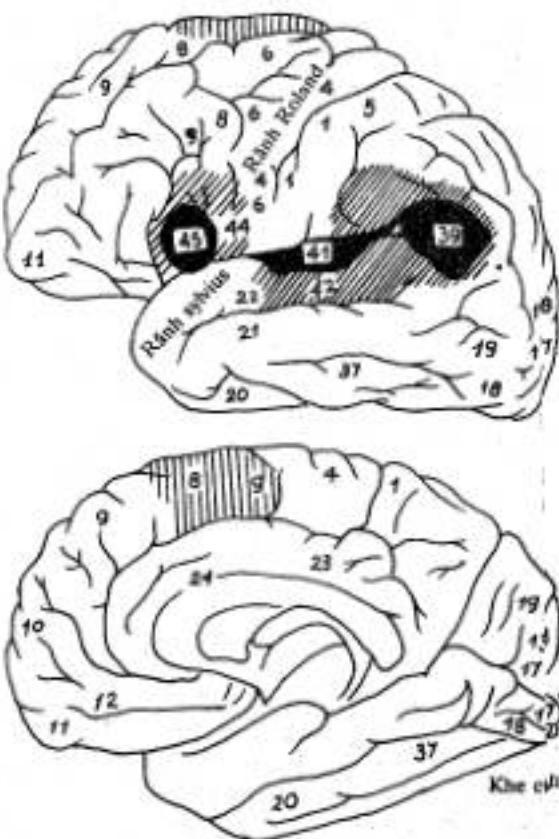
## 24. NHỮNG HỘI CHỨNG DO CÁC Ố TỔN THƯƠNG Ở NÃO

Cộng với những hội chứng đã mô tả ở chương 23, còn nhiều hội chứng khác liên quan tới tổn thương ở những vùng đặc biệt của não. Nhận biết những hội chứng này là triệu chứng không thể chối cãi rằng mọi phần não của não không ngang nhau về mặt chức năng. Một số triệu chứng và dấu hiệu kèm theo thành những hội chứng có giá trị chẩn đoán giống nhau, như liệt nửa người, và một khi đã xác định được chẩn đoán lâm sàng giống như thế đối với nguyên nhân và cơ chế sinh lý bệnh.

Những hội chứng thành ổ này sẽ được mô tả theo cách chia của quy ước giải phẫu của não, song thực tế thì hầu hết bệnh không tồn trọng các biên giới này. Do đó, các triệu chứng có thể trùng hợp hoặc diễn ra theo một số kết hợp.

**THỦY TRẦN** Ở hình 24-1, thùy thận ở trước rãnh Rolando và ở trên rãnh sylvius. Đây là những phần có chức năng khác nhau được chỉ theo quy ước vẫn thường thần kinh bằng con số (theo số đếm của Brodmann), hoặc bằng chữ (theo số đếm của Von Economo và Koskinas).

Các phần sau, vùng 4 và vùng sau Brodmann liên quan đặc biệt đến vận động. Cũng có một vùng vận



Hình 24-1. Sơ đồ chỉ các vùng vỏ não đánh số theo số đếm Brodmann. Vùng nổi màu đen, 3 vùng chính là 39, 41, và 45. Vùng đánh dấu bằng kẻ dọc ở hõi thận trên là vùng vận động thứ hai, giống như vùng Broca 45; nếu kích thích sẽ ngừng nói.

động thứ hai ở phần sau hồi trán trên. Những động tác tuy ý ở người phụ thuộc vào sự toàn vẹn các vùng này, và tổn thương ở đây gây liệt cung nửa mặt bên đối diện, tay và chân. Điều này đã bàn ở chương 15. Một tổn thương giới hạn ít nhiều ở vùng tiền vận động (vùng 6) kèm theo phản xạ cầm nắm bên đối diện và tổn thương hai bên kèm theo phản xạ mất. Tổn thương vùng 8 Brodmann ngăn cản cơ chế liên quan đến xoay đầu và mắt bên đối diện. Tổn thương vùng vận động phụ ở bên trái có thể dẫn tới cảm giác bối rối; đến lúc chuyển bệnh sang trạng thái mất nói vận động qua vỏ não thì đều ra của ngôn ngữ giảm, nhưng nhắc lại và gọi tên vẫn còn. Tay có thể kém vận động, nhất là bên phải. Tổn thương vùng tiền vận động bên trái nhiều trường hợp gây ra giảm cầu âm - phát âm (vùng nói vỏ não) và kiến tri nói. Mất ngữ pháp nhưng còn giữ được "các từ thuần" và không giữ được các từ liên quan về mặt chức năng, là một đặc điểm (xem chương 22). Tổn thương vùng 44 (vùng Broca) của bán cầu não trái, thường là bên trái, ít nhất là đưa đến mất diễn đạt bằng lời nói. Tổn thương hồi bộ khung trước ở giai đoạn cấp tính có thể gây mất lời nói, tình trạng mất nói; khi khỏi, lời nói sẽ trở lại bằng nói thầm và khàn khàn hơn là vụng nói và mất nói, theo Brown. Tổn thương vùng viền giữa hoặc vỏ não hình quả lê (vùng 23 và 24) nói có các cơ quan kiểm soát hô hấp, tuần hoàn và tiêu niệu ở hai bên, có dấu hiệu lâm sàng ít rõ ràng.

Những phần còn lại của thùy trán (vùng 9 và 12 Brodmann) đôi khi gọi là *vùng mèo* mà có chức năng kém đặc hiệu hơn và do đặc dược. Khác với các vùng vận động của thùy trán và những vùng não khác, kích thích vùng trước trán ở người thường gây ra ít triệu chứng. Nhiều bệnh nhân có thường tích do súng bắn vào những vùng này đã chỉ cho thấy những bất thường nhẹ và không rõ rệt trong hành vi. Tuy vậy đã quan sát thấy những nhóm triệu chứng sau đây ở những bệnh nhân có tổn thương rộng ở một hoặc hai thùy trán và chất trắng ở giữa, và phần trước của thê chia nối liền với chúng.

1- Thiếu sáng kiến và tự phát cộng với giảm nói và không hoạt động vận động (tình trạng vô cảm - bất

động - mất ý chí). Bỏ qua những hoạt động cần thiết thường ngày. Phản ứng xã hội giữa người với người giảm và hời hợt.

2- Thay đổi nhận cách thường thường chỉ thể hiện bằng không quan tâm đến kết quả của bất kỳ hành động nào. Dôi khi dưới hình thái hung phản trả con, chơi chữ và đùa vớ lối, xung động thiểu suy nghĩ, cảm xúc hời hợt và không ổn định hoặc nóng nảy. Khả năng lo lắng, nghĩ ngợi và trầm cảm (tự hành hạ) giảm.

3- Trí lực rối loạn nhẹ, thường là thiểu tập trung, chú ý thất thường, không làm được các hoạt động theo kế hoạch, khó thay đổi từ hoạt động này sang hoạt động kia hoặc kiến tri. Goldstein đã giảm khó khăn vào mất khả năng vào tư duy trừu tượng, song các tác giả khác thì tin rằng khuynh hướng tư duy cụ thể là một biểu hiện khác của mất ý chí, và kiến tri. Theo Luria thì thùy trán được coi là cơ chế điều tiết các hoạt động của cơ thể, hành động có kế hoạch bị suy giảm về mặt kiểm soát chính xác và định hướng mục tiêu. Với tổn thương thùy trán trái, trí lực giảm nhiều hơn (10 điểm trên thang chỉ số thông minh IQ) so với thùy phải, có lẽ là do giảm kỹ năng nói. Trí nhớ cũng bị rối loạn, thường là nhẹ, và có lẽ là do mất các chiến lược tóm tắt cần thiết để ghi nhớ và nhớ lại.

4- Những vận động bất thường như đứng đi lộn xộn, không đứng thẳng được, đi đứng ra, tư thế gấp, bước đi lết chân, ngã ra, tối mức không đứng được (không điều thùy trán hoặc mất vận hành đứng đi) kèm theo tư thế thất thường, phản xạ cầm nắm hoặc mất, ia dái không chủ động.

Người ta đã ghi nhận một vài chỗ khác nhau giữa thùy trán trái (trái) và thùy trán phải. Trong các thử nghiệm tâm lý, tổn thương thùy trán trái làm rối loạn nói lưu loát và gây ra kiến tri ở mức độ cao hơn, tổn thương thùy phải làm rối loạn sự học và các mẫu hình thị giác không gian và gây ra không kiến tri (xem chi tiết ở Hecaen và Albert, Luria). Từ những nhận xét này cho thấy rõ ràng là thùy trán không chỉ có một chức năng đặc nhất, mà còn tham gia vào một số thành tố liên quan qua lại về

mỗi chức năng, mỗi thành tố phục vụ cho một thành tố khác nhau của ứng xử.

### THÙY THÁI DƯƠNG

Ghi hạn của thùy thái dương được minh họa ở hình 24-1. Rãnh sylvius chia tách mặt trên của mỗi thùy thái dương với thùy trán và phần trước của thùy đỉnh. Không có giới hạn dứt khoát về giải phẫu giữa thùy thái dương và thùy chẩm hoặc thùy thái dương sau và thùy đỉnh. Thùy thái dương bao gồm hồi trên, giáp và dưới, hồi hải mã hình trám và hồi ngang Heschl, là vùng thu nhận thính giác có ở mặt trên trong rãnh sylvius. Hồi hải mã mặc nhiên có liên quan tới chức năng khứu giác, song hiện nay người ta biết những tổn thương này không gây ra mất ngủ. Chỉ có các phần trước và giữa của thùy trán (vùng cung đồ) mới liên quan đến ngủ. Các thô thấp của đường dẫn truyền gối - khe cựa (từ vòm mạc dưới) xoắn thành một vòng cung rộng đi qua vùng thái dương của não thất và chất tráng của thùy thái dương, trên đường đi tới các thùy chẩm; những tổn thương cắt dứt chúng đặc biệt gây ra bấn mạnh một phần tư động danh phía trên bên đối diện. Nghe khu trú ở mặt trên thùy thái dương (hồi Heschl) hai bên, cho nên phải cả 2 thùy thái dương bị thi mói gây ra điếc. Mất thính bằng không thấy trong các tổn thương thùy thái dương. Bệnh ở hồi trên thùy thái dương trái và tiểu thùy đỉnh trước gần kề ở những người thuận tay phải dẫn đến mất nói Wernicke. Hội chứng này đã bàn ở chương 22, là loạn nói hoặc mất nói lú riu, và không có khả năng đọc, viết, nhắc lại hoặc hiểu nghĩa của từ nói.

Giữa các vùng phóng chiếu thính giác và khứu giác, có một vùng rộng của thùy thái dương phục vụ cho 3 hệ chức năng cụ thể. Ở các phần dưới - bên (vùng 20, 21 và 37) có một số phóng chiếu thị giác kết hợp. Ở các phần trên - bên (vùng 22, 41 và 42) là vùng phóng chiếu thính giác thứ nhất và thứ hai, ở phần dày giữa là các cấu trúc viền (nhận hành nhân và hải mã), nơi có các tổ chức nơron dành cho quá trình cảm xúc và trí nhớ. Tổn thương hai bên các vùng thị giác sẽ đưa đến mù vò não. Rối loạn thị giác và vùng viền góp phần vào hội chứng

Klüver-Bucy. Tổn thương hai bên vùng hải mã - cạnh hải mã gây ra suy giảm, trong đó bệnh nhân không thể ghi lại các sự kiện và thông tin, nghĩa là mất trí nhớ chung và các trí nhớ đặc thù (xem chương 23). Cuối cùng thùy thái dương bao gồm một phần lớn hệ viền phục vụ cho các mặt cảm xúc, động cơ ứng xử và các chức năng thực vật ("não phủ tượng").

Ngoài mất nói, những nghiên cứu tâm lý học đã chỉ rõ sự khác nhau giữa tác dụng của tổn thương thùy thái dương trái và thùy không trái. Khi tổn thương ở thùy trái thì có rối loạn về học bằng nghe tái liệu trình bày bằng nói, và tổn thương ở thùy không trái thì làm thất bại về học bằng nghe các tài liệu trình bày không lời. Thêm nữa, có khoảng 20% bệnh nhân bị cắt thùy não phải hoặc trái cho thấy có rối loạn nhận cách tương tự như đã mô tả sau tổn thương các phần não trước trán (xem ở trên).

Nghiên cứu những bệnh nhân động kinh vùng cùng đụ với tình trạng mờ ám, hư giác ngủ và nếm, vận động nhai, gợi lên rằng các chức năng này được tổ chức thông qua các thùy thái dương. Kích thích các phần sau thùy trán ở những bệnh nhân động kinh hoàn toàn tĩnh táo trong khi phẫu thuật đã làm sáng tỏ sự kiện lý thú là các ký ức phức tạp và hình ảnh nhìn nghe, với nội dung cảm xúc mạnh có thể xuất hiện. Nghiên cứu tác dụng kích thích hạnh nhân ở phần trước và giữa của thùy thái dương đã cộng thêm sự hiểu biết về chủ đề này. Một số triệu chứng như triệu chứng bệnh tinh thần phân liệt và cường hứng có thể khêu gợi. Những kinh nghiệm cảm xúc phức tạp diễn ra trước kia có thể sống lại. Vùng có những tác dụng tự chủ đáng chú ý, huyết áp tăng, mạch nhanh, thở nhanh và sâu, và bệnh nhân trông như sợ sệt. Trong động kinh thùy thái dương, có thể các phản ứng cảm xúc của bệnh nhân tăng lên, то là với các vấn đề đạo đức và tôn giáo, một khuynh hướng viết quá mức và đòi khai hung tinh. Cắt bỏ hạnh nhân đã loại bỏ được những phản ứng giận dữ ở bệnh nhân loạn tâm.

Cắt bỏ hai bên thùy hải mã và các hồi gần kề đã làm mất một cách bi đát khả năng học hoặc thiết lập những ký ức mới (loạn tâm Korsakoff).

Phá hủy hai bên thùy thái dương ở khi cũng như ở người đưa đến nhau có, mất nhận biết thị giác, khay sinh hướng xem xét các vật thể bằng sô và cho vào miệng, và sắc dục thái quá. Đây là hội chứng Klüver - Bucy.

Có thể tóm tắt những bất thường sau các tổn thương thùy thái dương như sau:

1- Tác dụng của bệnh một bên thùy trái trị.

- a) Bán mạnh 1/4 trên đồng danh.
- b) Mất nói Wernicke.
- c) Rối loạn trong các thử nghiệm tài liệu lời trình bày qua thị giác.
- d) Mất nói hoặc loạn khẩu.
- e) Mất nhạc năng (không có khả năng nói điệu và đọc nhạc).

2- Tác dụng của bệnh một bên thùy thái dương không trị.

- a) Bán mạnh 1/4 trên đồng danh.
- b) Không có khả năng suy xét các quan hệ không gian trong những trường hợp hiểm.
- c) Rối loạn trong các thử nghiệm tài liệu không lời khi cho nhìn.
- d) Không nhận biết các tình cảm âm nhạc phi từ vựng.

3- Tác dụng của bệnh ở một thùy thái dương nào đó.

- a) Ảo giác và hư giác nghe.
- b) Ứng xử loạn tâm (hung tính).

4- Tác dụng của bệnh hai bên.

- a) Suy giảm trí nhớ Korsakoff
- b) Vô cảm và nhau co } Hội chứng
- c) Hoạt động sinh dục tăng } Klüver Bucy.
- d) Giả vờ giận dữ
- e) Diếc vòi não
- f) Mất các chức năng một bên khác.

## THÙY ĐÍNH

Hồi sau - giờ là điểm tận cùng của đường dẫn truyền cảm giác thần kinh từ bên đối diện của thân thể. Tuy vậy, các tổn thương phá hủy ở đây không làm mất cảm giác da, nhưng chủ yếu gây ra suy giảm khu biệt cảm giác, cùng với rối loạn khác nhau về cảm giác đầu tiên. Nói cách khác, tri giác kích thích

đau, xúc giác, nhiệt, và rung bị ảnh hưởng ít hoặc không hoàn toàn, trong khi nhận thức về vật thể, cảm giác về tư thế, phân biệt giữa tiếp xúc đơn và kép (nguồn hai điểm) và khu trú kích thích cảm giác bị rối loạn hoặc mất (nhận thức tư thế). Cũng có hiện tượng tắt ngầm, nghĩa là, nếu một kích thích (xúc giác, đau, nhìn) cho đồng thời ở hai bên thân thể, thì chỉ tri giác được kích thích ở bên bình thường. Loại rối loạn cảm giác này đôi khi gọi là *ney giám cảm giác vòi não*, đã được bàn ở chương 18. Tổn thương rộng lan sâu vào chất trắng thùy đính gây rối loạn mọi dạng cảm giác bên đối diện, và nếu các tổn thương này xâm phạm phần trên cùng của thùy thái dương, thì có thể có bán mạnh đồng danh phía bên kia, thường không hợp và lớn hơn ở các phần tư dưới. Tổn thương ở hồi gốc thuộc bán cầu trái đưa đến mất khả năng đọc (không đọc được).

Những thăm dò gần đây về sự tập trung của chức năng thùy đính trong tri giác tư thế của bàn chân trong không gian; quan hệ qua lại của các vật thể trong không gian, và quan hệ của những phần khác nhau của thân thể với người khác. Từ thời của Babinski người ta đã biết những bệnh nhân có tổn thương rộng ở thùy đính nhỏ thường không nhận thức được liệt nửa người và tê nửa người của mình. Babinski gọi bệnh đó là *mất nhận thức bệnh*. Những rối loạn tâm lý có liên quan là không biết tay trái và chân trái, không chú ý đến nửa người bên trái (như khi mặc áo quần) và không không gian bên ngoài phía bên trái, mất vận hành kiến tạo (không dùng được những hình ảnh đơn giản). Tất cả những rối loạn này có thể diễn ra khi có tổn thương ở bên trái, nhưng chỉ quan sát thấy từng lúc thôi, một phần là vì mất nói diễn ra với những tổn thương ở bán cầu trái khó khăn cho việc thử nghiệm thỏa đáng các chức năng khác của thùy đính. Một số triệu chứng khác thường thuộc về *hội chứng Gerstmann* chỉ xảy ra với những tổn thương của thùy đính trái. Đó là không có khả năng viết (không viết được), không làm tính được (không tính toán), không phân biệt phân trái và xác định được các ngón tay (không nhận biết ngón tay). Hội chứng này gọi là *mất nhận*

hiết thực sự, bởi vì nó là một sự suy giảm về hình thành và sử dụng các khái niệm tượng trưng, kể cả ý nghĩa của các con số và các chữ, tên các bộ phận của thân thể. Mất vận hành ý nghĩ và hành động có thể có kết hợp hoặc không. *Mất vận hành và mất nhận biết* đã được bàn ở chương 15 và 18.

Tác dụng của bệnh ở thùy đỉnh có thể xếp thành 3 loại lớn:

1- Tác dụng của bệnh ở một bên thùy đỉnh phải hoặc trái.

- Hội chứng cảm giác vỏ não và tắt cảm giác (hoặc tên của người hoàn toàn khi tổn thương chất trắng rỗng cấp tính).
- Ở trẻ em, tê liệt nhẹ và teo nửa người bên đối diện.
- Nhìn lòe dang và ít hơn bán mạnh đồng danh. Dùi khi mất nhận thức bệnh, không chú ý đến nửa người bên kia của mình và khoảng không ngoài con người (thường gấp hơn với tổn thương thùy đỉnh bên phải so với tổn thương thùy đỉnh bên trái).
- Loại bỏ rung giật nhau cầu, giật thẳng ở một bên.

2- Tác dụng của bệnh ở một bên thùy đỉnh trái (bán cầu trái ở bệnh nhân thuận tay phải), cộng thêm các hiện tượng:

- Rối loạn ngôn ngữ (nhất là mất đọc)
- Hội chứng Gerstmann.
- Mất nhận biết hai bàn tay (mất nhận biết giác giác).
- Mất vận hành hai bên kiểu ý nghĩ và vận động.

3- Tác dụng của tổn thương thùy đỉnh không trái cộng thêm các hiện tượng:

- Rối loạn định vị vị trí và định hướng, mất vận hành kiến tạo.
- Mất nhận thức lột (mất nhận thức bệnh), nhầm tay trái và chân.
- Mất vận hành mặc áo quần.
- Tình khi ôm hòa, thờ ơ với bệnh hoặc suy giảm thần kinh.

Tất cả tổn thương này, nếu khá rộng thì có thể giảm khả năng tư duy rõ ràng, lòe dang và rối loạn trí nhớ.

## THÙY CHẨM

Thùy chẩm là tận cùng của đường dẫn truyền gối-khê cua, và là chủ yếu của cảm giác nhìn và trí giác. Tổn thương phá hủy một thùy chẩm đến bán mạnh đồng danh bên đối diện, nghĩa là mất thị giác một phần hoặc hoàn toàn thị trường cùng bên. Dùi khi bệnh nhân than phiền thay đổi hình dáng và đường viền của các vật nhìn thấy (nhìn biến dạng), cũng như chuyển di ảo giác hình ảnh từ một bên thị trường sang bên kia (soạn thị giác) hoặc sự tồn tại dài dằng bất thường về hình ảnh nhìn thấy sau khi đã lấy vật đó đi (nhìn sai). Ảo giác nhìn và hư giác số đẳng (chưa hình thành) cũng có thể xảy ra. Tổn thương hai bên gây ra "mù vô não", một tình trạng mù mà không có thay đổi ở đây mắt hoặc các phản xạ đồng tử.

Tổn thương các vùng Brodmann 18 và 19 của bán cầu trái (hình 24-1) gây mất nhận biết các vật đưa cho xem, mặc dù khả năng nhìn, với mức ít nhất nào đó vẫn còn, một tình trạng gọi là *mất nhận biết vật nhìn*. Ở hình thái rối loạn kinh điển, sức mạnh tâm trí vẫn nguyên vẹn, nhưng bệnh nhân không nhận biết các vật bằng thị giác, mặc dù khi làm thử nghiệm thị lực và thị trường, họ nhìn được khá tốt để làm thử nghiệm, họ có thể nhận biết các vật bằng sờ hoặc các giác quan ngoài thị giác. Trong các từ này, *mất đọc* hoặc *không đọc* được là mất nhận biết lối nói bằng thị giác hoặc "mù từ". Bệnh nhân có thể nhìn thấy chữ và từ nhưng không biết nghĩa, mặc dù có thể nhận biết chúng qua xúc giác và thành giác. Những loại mất nhận biết khác để nhận biết nét mặt (nhận diện), phức hợp các vật, nhận biết các yếu tố của vật, chủ không biết toàn bộ vật (mất nhận biết đồng thời), màu và hội chứng Balint (không có khả năng nhìn và nắm một vật, thất điều thị giác và nhìn lòe dang), thường thấy trong các tổn thương thùy chẩm hai bên.

Chi tiết các hội chứng này ở những thùy khác nhau của não, có thể tìm trong sách giáo khoa của Adams và Victor, và sách chuyên khảo của Walsh.

## THẺ CHAI VÀ CÁC HỘI CHỨNG MẤT LIÊN HỆ

Người ta đã có sự chú ý đáng kể để nghiên cứu

riêng rẽ mỗi bán cầu. Việc này chỉ có thể làm được khi thể chai làm cầu nối giữa hai bán cầu bị cắt bỏ bằng phẫu thuật (ví động kinh), hoặc phá hủy vì nhồi máu hoặc u. Từ những nghiên cứu đó, nổi lên sự hiểu biết rõ ràng về bán cầu trái là trội hơn trong mọi chức năng ngôn ngữ, trí giác nghe, và bán cầu phải cao hơn về trí giác không gian và nhìn. Tồn thương một phần thể chai hoặc dài trong chất trắng não kết hợp với một số hội chứng đồng chú ý (méo và bèn trong bán cầu) sẽ được mô tả ở dưới.

Khi cắt đứt thể chai bằng phẫu thuật hoặc phá hủy vi tắc động mạch não trước (phần 4-5 trước), thi các vùng ngôn ngữ và trí giác ở bán cầu trái bị tách biệt khỏi các vùng cảm giác và vận động của bán cầu phải. Những bệnh nhân này, nếu bị mất thi không thể so sánh một vật cầm ở tay với vật giống hệt để ở tay kia. Hơn nữa, họ không thể so sánh một vật nhìn thấy ở nửa bên phải của thị trường với vật ở nửa bên trái. Nếu ra lệnh bằng lời, họ thực hiện đúng với tay phải, song với tay trái thì không. Không nhìn nhưng họ nói đúng các vật để vào tay phải, song lại nói sai những vật để vào tay trái. Khi tồn thương giới hạn ở phần thứ năm sau của thể chai, thi chỉ có phần nhìn của hội chứng mất liên hệ xảy ra mà thôi. Tắc động mạch não sau là ví dụ rõ nhất của hội chứng này. Nhồi máu thủy châm trái gây tê liệt động mạch là kết quả của mọi thông tin nhìn cần thiết để hoạt hóa các vùng nói của bán cầu trái phải đi từ thùy châm phải, bắt chéo qua thể chai. Nếu có tồn thương ở thể chai (hoặc các phần khác của thể bắt chéo) thi bệnh nhân sẽ không đọc được hoặc nói tên các màu, vì các thông tin thị giác không thể đạt đến hồi gốc trái. Ghi chép lại các chữ không khó khăn gì mặc dù bệnh nhân không đọc được cái mình viết ra. So sánh các màu

đúng nhưng không nói được tên. Rõ ràng là các thông tin thị giác để hoạt hóa vùng vận động bên trái bắt chéo thể chai ở trước nhiều hơn. Mất liên hệ ở phần ba trước của thể chai, nơi các bộ phận giữa các vùng tiền vận động phải và trái phải đi qua, chỉ đưa đến kết quả là tay trái không tuân theo mệnh lệnh, còn tay phải thực hiện rất tốt (mất vận hành bên trái). Tay trái vẫn có thể bắt chước những vận động của người khám hoặc thực hiện ý đồ của bệnh nhân.

Cũng có mối liên hệ bên trong bán cầu, trong đó quan trọng nhất là:

1. *Mất nói dân truyền* (còn gọi là *mất nói trung ương*). Bệnh nhân nói trôi chảy song loạn xạ và viết loạn xạ trong khi kiểm ngôn ngữ nói và viết gần như tuyệt vời. Tuy vậy, sự nhắc lại điều nghe và đọc lại bị rối loạn nặng. Tồn thương có lẽ là ở bó hình cung nối vùng Wernick với vùng Broca.

2. *Điếc từ* thường xảy ra. Mặc dù bệnh nhân có thể nghe và xác định các âm không lời, nhưng mất khả năng hiểu ngôn ngữ nói. Lời nói của bệnh nhân bình thường. Sự suy giảm được coi là tồn thương dưới vỏ não, cắt đứt vùng Wernick.

Cần tham khảo thêm của Geschwind và Diamond về những chi tiết của các hội chứng mất liên hệ này.

### CHẨN ĐOÁN VÀ QUẢN LÝ BỆNH NHÂN CÓ TỒN THƯƠNG NÃO.

Việc này bao gồm các nguyên tắc đã mô tả ở chương 23. Những thử nghiệm đặc biệt, nhất là thuộc loại tâm lý, có giá trị đối với mỗi hội chứng não thành ở (Walsh). Việc thăm dò và chăm sóc mỗi bệnh nhân tất nhiên là phụ thuộc vào bệnh nằm bên dưới.

## Mục 4. Các thay đổi chức năng tuần hoàn và hô hấp

### 25. HO VÀ HO RA MÁU

**HO** Ho, một triệu chứng rất thường gặp trong bệnh lý tim phổi, vì động tác thở ra đột ngột, có tác dụng đưa ra khỏi khí phế quản các tiết dịch và dị vật.

**CƠ CHẾ** Động tác ho có thể là phản xạ hoặc chủ động. Nếu là phản xạ, ho có đường dẫn truyền thần kinh vào và ra. Đường vào bao gồm các thụ thể ho thuộc thần kinh cảm giác của dây tam thoa, thiết hầu, thanh quản trên, và phế vị. Đường ra bao gồm dây quắt ngược thanh quản (làm đóng thanh môn), và thần kinh tủy sống (gây co cơ lồng ngực và thành bụng). Động tác ho bao gồm một kích thích đủ để gây hít vào sâu. Khi đó đóng thanh môn, giãn cơ hoành, và co cơ trong khi thanh môn đang đóng, nên áp lực trong lồng ngực và đường hô hấp ở mức tăng cao nhất. Áp lực dương trong lồng ngực làm khí quản co hẹp lại, gây ra do phần mềm mặt sau của khí quản, mềm mại hơn, đã nhô vào phía trong khí quản. Khi thanh môn đã mở, việc phối hợp giữa độ chênh áp lực lớn giữa các khí đạo và không khí bên ngoài, với việc thu hẹp khí quản lại, khiến tốc độ không khí được đưa ra ngoài nhanh gấp tốc độ của âm thanh. Các lực đẩy được tạo ra giúp cho niêm dịch và dị vật được lồng ra ngoài. Nếu mở khí quản thì việc đóng thanh môn sẽ tạo ra một đoàn mạn, có thể ho sẽ bị giảm tính hữu hiệu.

**BỆNH CẨM** Ho là do các thực thể ho bị kích thích bởi các tác nhân viêm, cơ học, hóa học và nhiệt. Viêm gây phù nề và cương tụ máu niêm mạc hô hấp và gây kích thích do các quá trình tiết dịch. Các hiện tượng này hoặc diễn ra ở khí đạo (như trong viêm thanh quản, khí quản, phế quản và tiêu phế quản) hoặc tại phế nang (như trong viêm phổi và áp xe phổi). Các kích thích cơ học xảy ra khi hít phải các vật thể, ví dụ bụi, hoặc khi có chèn ép khí đạo, khi có súc ép hoặc hiện tượng làm căng các cấu trúc đó. Các tổn thương gây chèn ép khí đạo

có thể hoặc từ trong hoặc từ ngoài đường thở. Loại từ ngoài bao gồm phình động mạch chủ, u hạt, u phổi, u trung thất. Loại từ trong bao gồm ung thư tuyến phế quản, u tuyến phế quản, các dị vật, nội phế quản, và co thắt co tròn phế quản (hen phế quản). Sự đe nén hoặc làm căng các cấu trúc phổi khí không khí qua khí đạo thường do các loại tổn thương gây giảm dẫn xuất phổi (compliance). Ví dụ như trong xơ phổi kẽ cấp hoặc kinh điển (chương 209), phì phổi, xẹp phổi. Các kích thích hóa học có thể do hít phải các khí gây kích thích gồm khói thuốc lá, hơi bốc từ hóa chất. Sau cùng, các kích thích nhiệt học có thể do hít phải không khí hoặc quá nóng hoặc quá lạnh.

Ho thường có nhiều đợt thở rít do co thắt phế quản ở bệnh nhân có triệu chứng hen phế quản (chương 202). Gần đây có những báo cáo lưu ý tới những trường hợp hen phế quản mà triệu chứng duy nhất chỉ là ho kinh điển, kéo dài. (Hen kiểu những trường hợp này có đặc điểm là (1) không có ho tiền sử cơn khó thở rít và (2) không có biểu hiện nghẽn tắc khí đạo trên hô hấp kế, nhưng (3) có phản ứng quá mạnh của khí đạo (đặc trưng của hen) khi tiếp xúc với một tác nhân cường cholin, methacholin.

**CHẨN ĐOÁN** Chu hỏi được đặt ra để chẩn đoán nguyên nhân là: ho cấp hay kinh điển? ho có đờm hay ho khan?

Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, chụp X-quang, thăm dò chức năng phổi (thể tích phổi ở trạng thái tĩnh và lưu lượng thở, khi thăm dò động), và xét nghiệm đờm, có thể tìm được nguyên nhân. Hỏi bệnh có thể giúp tìm được nguyên nhân. Những đợt cấp của ho có thể do nhiễm virus, như trong viêm khí - phế quản, viêm phổi cấp, hoặc do nhiễm khuẩn gây viêm phế quản phổi. Ho đi kèm những đợt sốt cấp đồng thời khàn giọng thường là viêm thanh - khí phế quản do virus. Nước mũi chảy vào khí đạo cũng là một nguyên nhân thường thấy của ho mạn tính.

Tính chất ho có thể giúp dự đoán vị trí giải phẫu của tổn thương: tiếng "ong ống" (barking type) có

thể là do tổn thương ở vùng nắp thanh quản (ví dụ: ho gà do *Haemophilus influenzae* ở trẻ nhỏ) còn ho do tổn thương khi quắn hoặc khi hít quá khứ thường nghe rõ và có âm sắc "tiếng đồng". Ho với tiếng thở rít toàn phổi có thể là do co thắt phế quản. Thời gian xuất hiện ho có thể chỉ ra nguyên nhân: ho về đêm thì nghĩ tới suy tim, ho có liên quan tới bữa ăn luồng tối tim nguyên nhân do khí-thực quản, thoát vị cổ hoành hoặc túi thực quản; ho khi thay đổi tư thế gợi ý nguyên nhân áp xe phổi, hoặc giãn phế quản khu trú. Phân tích mô tả đờm: các chất tiết dịch do ho thải ra cũng có lợi cho chẩn đoán: đờm nghĩ tới áp xe phổi; đờm lẫn máu nghĩ tới một quá trình chảy máu (xem phần: ho ra máu); đờm có bọt bồng, gấp trong phổi phổi; đờm nhiều và nhầy, gấp trong ung thư phế quản; đờm có mủ và (hoặc) có nhiều, gấp trong áp xe phổi và giãn phế quản.

**Khám thực thể.** Khi nghe, ta có thể xác định được vị trí tổn thương: tiếng rít khi hít vào và thở rít có thể gặp trong tổn thương thanh quản, rên ngày hai thi hô hấp luồng luồng tối tổn thương khí quản và khí đạo lớn, ran âm thở khi hít vào là chỉ điểm của xo phổi nở và (hoặc) phì, ran nở nhỏ hạt có thể là dấu hiệu của viêm phổi, hoặc phì phổi trong đó có phế nang chứa dịch. Chụp X quang *long nguc* có thể giúp phát hiện nguyên nhân ho: một khối mờ trong phổi có thể là ở vùng trung hoặc vùng ngoại vi, (chương 213), một quá trình tràn ngập phế nang do tổn thương như mổ phổi hoặc không do như mổ phổi, một vùng như tổ ong với những cấu trúc nang, có thể là giãn phế quản khu trú, dấu hiệu hạch rốn phổi to hai bên có thể là do bệnh sarcoid hoặc u bạch huyết.

**Thăm dò sàng lọc chẩn đoán phổi** (chương 200) cũng có thể cho biết chẩn đoán nguyên nhân. Hiện tượng tắc nghẽn không khí đáng kể lúc thở ra (xác định bởi nghiệm pháp thở ra tối đa), kèm bệnh sú ho và khạc nhiều đờm, gợi ý chắc chắn bệnh nhân có viêm phế quản mạn. Thể tích phổi giảm (xác định nhờ các xét nghiệm do thể tích phổi ở trạng thái tĩnh) làm nghĩ tới bệnh phổi hạn chế không khí (*restrictive type*). Tổn thương ở lồng ngực, màng phổi, phế nang, hoặc tổ chức kẽ ở phổi, đã gây ra giảm thể tích hô hấp. Sau cùng, phân tích kỹ đờm có giá trị hơn là chỉ nghe bệnh nhân mô tả. Nhìn có thể biết được đờm luống hay nhầy đặc, có mủ hay không, ngoài có thể biết đờm có thời hay không,

quan sát có thể biết đờm lẫn máu hay không, ít hay nhiều. Trong viêm phổi do phế cầu, đờm có màu "sắt rỉ", còn nếu do *Klebsiella* đờm bị lại giống "mứt đậu". Nhuộm Gram, cây đờm có thể giúp chẩn đoán nguyên nhân vi khuẩn, nấm, hoặc mycoplasma, còn xét nghiệm tế bào học có thể giúp chẩn đoán ung thư phổi.

Có hai đặc điểm của ho mà ta cần đặc biệt chú ý:

(1) Do quá thường gặp ho ở người nghiên thuốc lá nên người ta không để ý hoặc ít chú ý tới ho. Nhưng ta phải tiến hành các bước chẩn đoán nguyên nhân *ngay nếu thấy ở người nghiên thuốc lá tình chất ho thay đổi, đặc biệt lưu ý tới ung thư phế quản*.

(2) Bệnh nhân nữ hay xuất đờm hơn nam giới. Ta có thể chẩn đoán nầm, cho là ho ở phụ nữ là do kích thích, không có đờm.

**BIỂN CHỨNG** Ho có thể gây ra ba loại biến chứng: Ho kịch phát có thể gây ngất (ngất là do ho, chương 12) và ho mạnh dai dẳng có thể làm vỡ một túi giãn phế nang và làm gây ra thương suôn. Cơ chế của ngất do ho có thể còn do tăng nhiều áp lực trong lồng ngực và phế nang, nên máu tinh mạch trở về tim giảm, gây giảm cung lượng tim và ngất. Tuy xương sườn người bình thường có thể gây do ho, nhưng khi có gãy xương hao giờ cũng phải xem có khả năng gây do bệnh lý xương không, gặp trong bệnh u tủy nhiều nơi (multiple myeloma), lồng xương, và di căn ung thư vào xương gây hủy hoại xương.

**ĐIỀU TRỊ** Điều trị dùng triệu chứng ho phụ thuộc vào việc xác định đúng nguyên nhân và sau đó là điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng có chỉ định khi không tìm được nguyên nhân, và khi ho không còn ích lợi gì nữa, hoặc có thể gây hại cho người bệnh. Điều trị ho khạc do kích thích bằng một tác nhân chống ho, như codein, dextromethorphan 15 mg/ngày. Những thuốc này đặc biệt tốt trong việc cắt các cơn ho kịch phát kéo dài không dứt. Tuy nhiên ta không nên cắt loại ho có đờm, có nhiều đờm, để tránh không cho đờm làm giảm không khí, và tránh nhiễm trùng phổi. Nếu khạc đờm kéo dài dai dẳng, và đặc quánh, có thể làm lồng đờm bằng cách cho dịch đủ, cho thuốc long đờm và làm ẩm không khí với một máy khí dung bằng siêu âm. Thuốc Ipratropium (một loại thuốc giãn phế quản mới với tác dụng chống muscarin) đặc biệt tốt trong điều trị ho ở người hen phế quản.

## HO RA MÁU

Ho ra máu bao gồm trong định nghĩa cả ho ra những tia máu lẫn trong đờm và ho ra máu rõ rệt. Tuy nhiên, người bệnh ho ra nhiều máu phải được chẩn đoán đúng để có hướng điều trị đúng. Bệnh nhân chỉ ho ra những tia máu trong đờm cũng phải được nghiên cứu nguyên nhân, trừ khi ta đã rõ là nguyên nhân không nguy hiểm. Cái bẫy lớn trong chẩn đoán ho ra máu là gán các đợt ho ra máu cho một chẩn đoán đã có từ trước, ví dụ giàn phế quản mạn tính, hoặc viêm phế quản. Độ tuổi có thể dẫn tới việc bỏ lỡ thời cơ điều trị một bệnh tuy nặng, nhưng có thể giải quyết được. Độ thận trọng nhất đối với đợt ho ra máu tái phát là điều trị như là đợt đầu tiên và tiến hành tìm hiểu đầy đủ nguyên nhân.

**NGUYÊN NHÂN VÀ TỶ LỆ MẮC BỆNH** Trước hết, ta phải chẩn đoán xác định đó là máu từ đường hô hấp ra chứ không phải từ mũi họng hoặc từ đường tiêu hóa. Dùi khi khó phân biệt ho ra máu với nôn ra máu. Trong ho ra máu, tiền triệu thường là cảm giác ngứa họng, hoặc là cảm giác muốn ho, máu được ho ra ngoài, và thường là đỏ tươi, và có bọt trong nôn ra máu, tiền triệu bao gồm cảm giác buồn nôn và khó chịu ở bụng, máu được nôn ra ngoài, và thường *đỏ nhám*. Sau khi xác định chắc chắn rồi, ta có thể tiến hành chẩn đoán nguyên nhân ho ra máu. Có rất nhiều nguyên nhân, và bảng 25 - 1 cho thấy những nguyên nhân thường gặp nhất. Tỷ lệ thường gặp của các nguyên nhân ghi trong bảng 25 - 1 phụ thuộc các trường hợp đã được báo cáo, và vào việc người ta có bao gồm cả các trường hợp ho ra máu nhiều và ho ra vài tia máu không, và các nguyên nhân hay gặp nhất (khoảng 60 tới 70 phần trăm) là viêm phế quản mạn tính và giàn phế quản. Nếu định nghĩa ho ra máu chỉ hạn chế trong trường hợp có nhiều máu, rõ rệt (nhưn hơn nhiều thìa cà phê) thì tỷ lệ thường gặp phụ thuộc loại bệnh được báo cáo. Các nhà ngoại khoa thường nói tới các tổn thương to thành khôi, và tổn thương mỏ được (ung thư tuyến 20 phần trăm; giàn phế quản kha trú, ở phần thùy hay thùy phổi, 30 phần trăm). Những báo cáo từ các trung tâm có nhiều bệnh nhân lao thì lại ưu tiên cho loại nguyên nhân này (tỷ lệ từ 2 tới 40 phần trăm). Các báo cáo có phổi hợp nội khoa - ngoại khoa lại bao gồm nhiều loại nguyên nhân gây ho ra máu (ung thư tuyến phế quản, 20 phần trăm; giàn phế quản, 30 phần trăm; viêm phế quản, 15 phần trăm; các loại tổn thương

khác bao gồm lao phổi, có tới 20 phần trăm, các loại tổn thương khác bao gồm các nguyên nhân mạch máu, bệnh máu liết kê trong bảng 25 - 1, 10 phần trăm). Mặc dù đã có thêm dữ kiện song có 5 tới 15 phần trăm các trường hợp ho ra nhiều máu không tìm được nguyên nhân.

Bảng 25 - 1. Các nguyên nhân ho ra máu

### 1. Viêm

- a- Viêm phế quản
- b- Giàn phế quản
- c- Lao
- d- Áp xe phổi
- e- Viêm phổi, đặc biệt do Klebsiella

### 2. Ung thư

- a- Ung thư phổi: tế bào bọt, u tuyến ác tính, tế bào đại mạch.
- b- U tuyến phế quản

### 3. Các loại khác

- a- Tắc động mạch phổi
- b- Suy tim trái
- c- Hẹp van hai lá
- d- Chấn thương, bao gồm dị vật và ép phổi.
- e- Tăng áp động mạch phổi nguyên phát: dị tật động tĩnh mạch; hội chứng Eisenmenger; viêm động mạch phổi bao gồm bệnh u bạt Wegener và hội chứng Goodpasture; bệnh thoái nhiễm sắt vô căn ở phổi và bệnh dạng tinh bột.
- f- Cơ địa chảy máu, bao gồm điều trị chống đông.

Có hai điểm cần được lưu ý trong các bệnh gây ho ra máu: (1) *ít gặp* ho ra máu trong đờm; (2) *uy cơ* *để* *gặp* ho ra máu trong viêm phổi do virus hoặc phế cầu nhưng thường ho ít máu, và nếu rõ thì bao giờ ta cũng phải đặt vấn đề tìm nguyên nhân.

**CHẨN ĐOÁN** Hồi bệnh có thể giúp hướng tới chẩn đoán: ở người phái nữ trẻ, không có biểu hiện gì đặc biệt, ho ra máu nhiều lần, mạn tính, có thể do u tuyến phế quản; ho ra máu nhiều lần, có nhiều đờm, và trên hình ảnh chụp X quang có hình vòng vây đường xe lửa (hình phế quản không bình thường).

và hình ảnh kén, làm ta nghĩ tới giãn phế quản" dồn mủ thoát làm ta hướng tới áp xe phổi; Nếu người bệnh là nam giới nghiên thuốc lá, trên tuổi 40, lại gầy nhiêu, kèm ẩn, thì có khả năng là bị ung thư tuyến phế quản; nếu gần đây có chấn thương kín lồng ngực thì phải nghĩ tới giập phổi; và nếu có đau ngực cấp kiệu đau mang phổi thì nên nghĩ tới tắc động mạch phổi hoặc một tổn thương ảnh hưởng tới mang phổi (áp xe phổi, hạch phổi do nấm coccidioides và viêm mạch máu ở phổi).

**Khám thực thể** có thể phát hiện nhiều triệu chứng giúp cho chẩn đoán: tiếng co mang phổi thường tới những chẩn đoán đã nói ở trên, liên quan tới đau do viêm mang phổi, tăng áp lực động mạch phổi làm ta nghĩ tới bệnh tăng áp lực động mạch phổi tiên phát, hẹp van hai lá, tắc động mạch phổi tái phát, và hội chứng Eisenmenger; nếu có tiếng thở rít khu trú tại một vùng phế quản tồn, thì nghĩ tới tồn thủng trong nhu mô phổi như ung thư tuyến phế quản hoặc di vật; tiếng phổi ở hai phế quản thường hướng tới chẩn đoán do động-tinh mạch đại tuỷ hoán hoặc bệnh Osler-Rendu-Weber, với dị tật bẩm sinh động-tinh mạch phổi; ho nhiều đờm kèm theo khó tiêu ra bao giờ cũng làm ta nghĩ tới viêm phế quản mạn, cho dù có bệnh nào khác đi kèm. Sau cùng chụp röntgen phổi là tối cần thiết cho chẩn đoán. Sự có mặt của hình vòng làm hướng tới giãn phế quản, hình họng có mucus nước - hơi nghĩ tới áp xe phổi; và một tổn thương khối nghĩ tới ung thư phổi trung tâm hoặc ngoại vi. Hình một khối tổn thương gây ho ra máu phải phân biệt với vùng viêm phổi do bệnh nhân hít phổi máu vào vùng lân cận.

Một trong những vấn đề đòi hỏi thái độ thận trọng nhất là xác định vị trí chảy máu ở người bệnh, mà khám lâm sàng thấy bình thường và chụp X-quang phổi cũng bình thường. Bệnh nhân ho ra máu có xu hướng giữ cho nơi chảy máu không lan xa. Nếu không, dẫn lưu tự nhiên theo trọng lực sẽ làm cho máu chảy vào nơi phổi lành, người bệnh cũng có thể kể tiền sử đau như phổi bóng hoặc đau ở sâu, giúp xác định nơi chảy máu. Lúc này soi phế quản có thể giúp cho chẩn đoán. Thủ thuật này thường rất có ích khi ho ít máu, và không giúp ích gì nhiều nếu có nhiều máu, vì máu khi đó có thể bị hít vào cả những vùng khí đạo lân cận. Do đó, các phế nang bị tràn ngập ("viêm phổi do máu"), làm che lấp nguyên nhân ho ra máu trên phim phổi. Thường

hình ảnh X-quang viêm phổi do máu sảng trở lại trong vòng một tuần, và lúc này chụp phổi trở lại có thể phát hiện nguyên nhân.

Tiếp theo hỏi bệnh sử và khám lâm sàng, việc tiến hành chẩn đoán sẽ sử dụng các biện pháp khám nghiệm chuyên khoa cần thiết. Buổi đầu tiên là chụp X-quang. Soi phế quản thường ở bước sau. Dùng ống soi cũng cho phép nhìn được vào khí đạo trung tâm nhiều hơn. Biện pháp này cũng đặc biệt có ích khi chảy máu tại khu vực này, chảy máu nhiều, và khi ta đặt ván để đặt nội khí quản - soi phế quản bằng soi quang học (chương 201) cho phép nhìn được vào những khí đạo nhỏ chỉ bằng vài milimet đường kính. Kỹ thuật soi đó giúp nhìn thấy, làm sinh thiết, xét nghiệm tế bào học. Do ngày nay ta có thể nhìn trực tiếp vùng ngoại vi xa hơn trước nên những chỉ định chụp phế quản trong họ ra máu đã được sửa đổi. Những chỉ định chính của chụp phế quản là (1) xác định giãn phế quản khu trú, (bao gồm một thùy phổi bị loại trừ do tổn thương) và (2) loại trừ khả năng giãn phế quản lan rộng hơn ở người bệnh có bệnh khu trú đang được xét mổ vì ho ra máu nhiều lần hoặc nhiễm khuẩn tái phát. Phần lớn người bệnh giãn phế quản có hình ảnh X-quang phổi bình thường. Nếu những người bệnh đó soi phế quản không thấy gì, thì chỉ còn chụp phế quản là phương tiện duy nhất để xác định chẩn đoán giải phẫu của giãn phế quản. Nếu hình ảnh chụp X-quang lồng ngực không bình thường, và hoặc có hình vòng hoặc đường xe điện, ta có thể chẩn đoán giãn phế quản mà không cần chụp phế quản.

**ĐIỀU TRỊ:** Vì ho ra máu là một triệu chứng gây sợ hãi, nên người ta có xu hướng điều trị quá mức ngoài bệnh. Thường thì ho ra ít máu và tự hết không cần điều trị gì đặc hiệu. Nếu máu ra nhiều, điều trị chủ yếu là để bệnh nhân yên tĩnh, nằm nghỉ tuyệt đối, không làm các thủ thuật chẩn đoán không cần thiết, cho tới khi máu bắt đầu bớt ra thì chữa ho nếu còn ho làm máu ra nhiều hơn. Điều trị cấp cứu đòi hỏi phải có trang bị đặt nội khí quản và hút dịch ngay tại giường với bệnh nhân có nguy cơ bị ngạt thở do tràn ngập phổi bên đối diện với vị trí chảy máu, ta phải đặt nội khí quản sao cho bên phổi có chảy máu cách biệt với bên lành. Thủ thuật này thực hiện được với một ống thông có quả bóng ở phía đầu, mà việc đưa vào phế quản có thể được dễ dàng nhờ một ống soi phế quản soi quang học,

cho phép nhìn trực tiếp vào khí đeo.

Điều trị ho ra máu dù dội có thể gây tử vong hay còn được bàn cãi. Việc cân nhắc giữa điều trị nội khoa với ngoại khoa dựa vào nguy cơ có thể gây tử vong hay không. Ho ra máu dù dội, thường được định nghĩa với khối lượng lớn hơn 600 ml tới 800 ml/24 giờ, với một tình trạng lâm sàng đáng lo ngại, do đó hít phải máu gây nghẹt thở và tử vong. Việc lựa chọn giữa điều trị nội hay ngoại khoa thường liên quan nhiều nhất tới giải phẫu trong ho máu dù dội. Nguy cơ tử vong lớn ở người lao hàng, áp xe phổi do vi khuẩn yếm khí, ung thư phổi, hen là trong viêm phế quản hay giãn phế quản. Dùi khi phẫu thuật cần cho nhóm trên, nhưng hầu như không bao giờ cần cho nhóm dưới. Nhưng dù thế nào đi nữa, điều trị ban đầu bao giờ cũng là bảo tồn như đã nói ở trên. Điều trị như vậy thường thấy tự nhiên hết ho ra máu. Điều trị ngoại khoa cần được cứu xét dựa trên hình ảnh chụp X quang (ví dụ hàng phổi, áp xe phổi, ung thư phổi) và có biểu hiện rõ rệt tổn thương hô hấp hoặc huyết động không điều chỉnh được. Nếu có chỉ định mổ, ta phải soi phế quản để xác định vị trí chảy máu. Nếu không, soi phế quản phải được lặp lại sau nhiều ngày vì thủ thuật này để làm ho nặng lên, nên máu lại tiếp tục chảy. Thông động mạch phế quản và gây tắc chủ động là cách chữa mới đang được đánh giá trong phạm vi các phương pháp xử trí ho ra máu nặng, đặc biệt ở bệnh nhân ung thư phổi không mổ được. Điều trị bằng tia laser (neodymium YAG - Yttrium aluminium garnet) phải được coi xét như một phương pháp đối phó với ho ra máu dù dội.

## 26. KHÓ THỞ VÀ PHÙ PHỐI

**KHÓ THỞ** Động tác hô hấp được chỉ phối bởi hàng loạt cơ chế thần kinh trung ương và ngoại vi, làm tăng thông khí quá mức yêu cầu của chuyên hóa trong những tình huống nhẹ lo lắng, sợ hãi, và tăng thông khí theo mức tăng nhu cầu chuyên hóa trong hoạt động thể lực.

Một người bình thường khi nghỉ ngơi không cảm thấy gì khi đang hô hấp, và nếu gắng sức nhẹ hoặc vừa, có thể cảm thấy mình thở, nhưng không thấy khó chịu. Tuy nhiên, trong và sau khi gắng sức cao độ, người ta có thể cảm giác khó chịu khi hô hấp, nhưng vẫn biết rằng cảm giác này chỉ tạm thời và

là do mức độ gắng sức mà thôi. Do đó, khó thở, một triệu chứng chính của các bệnh ánh hưởng tới hô hấp - tuần hoàn, được định nghĩa như là một cảm giác khó chịu đặc biệt khi hô hấp.

Mặc dù khó thở, theo định nghĩa thông thường không gây đau, nhưng cũng như đau, bao gồm cả cảm giác phản ứng với cảm giác đó. Bệnh nhân có những cảm nhận liên quan tới hô hấp và hay dùng một số thuật ngữ để mô tả, như "không đủ không khí", "không khí không vào phổi ngay", "cảm giác nóng âm ỉ trong ngực", "ngực bị bó chặt", "cảm giác mỏi ngực", và "cảm giác nghẹt thở". Cần kiểm tra lại thật kỹ lưỡng lời khai của người bệnh để chắc chắn là có thực khó thở hay không. Khi đã có chẩn đoán chắc chắn là khó thở, thì việc rất cần thiết là tìm hiểu trong hoàn cảnh nào xuất hiện khó thở, và phải đánh giá các triệu chứng đi kèm. Có trường hợp động tác hô hấp có vẻ khó khăn, nhưng lại không có cảm giác khó thở. Ví dụ, trong toàn máu chuyển hóa, hiện tượng tăng thông khí ít khi kèm theo cảm giác khó thở. Mặt khác, bệnh nhân có vẻ hô hấp bình thường lại có khi cảm thấy khó thở.

**LƯỢNG HÓA MỨC ĐỘ KHÓ THỞ** Có thể đánh giá mức độ khó thở dựa vào mức độ gắng sức để gây ra khó thở. Trong thực hành, các phân loại mức độ khó thở chính của bệnh nhân tim hoặc phổi thường chủ yếu dựa vào khó thở liên quan tới mức độ gắng sức. Tuy nhiên, khi đánh giá mức độ khó thở, cần biết rõ toàn trạng của bệnh nhân, tiền sử công tác, hoạt động, thói quen giải trí. Ví dụ, khó thở xảy ra ở một vận động viên môn chạy khi chạy khoảng 2 dặm có ý nghĩa nghiêm trọng hơn là cùng mức độ khó thở như thế xảy ra ở một người không hoạt động mà chỉ chạy có một đoạn đường ngắn thôi. Một số bệnh nhân có bệnh tim hoặc phổi cũng có thể biểu hiện khó thở tương tự nhưng lại do nguyên nhân khác (ví dụ: suy tuần hoàn ngoại biên, hoặc viêm nặng xương khớp vùng họng hoặc điều phổi) cho nên chẩn đoán khó thở khi gắng sức không đặt ra được cho dù chức năng tim hoặc phổi có bị tổn thương trầm trọng.

Một số trường hợp khó thở không liên quan trực tiếp tới gắng sức. Khó thở đột ngột từng cơn khi nghỉ ngơi có thể do tắc động mạch phổi, tràn khí màng phổi tự phát hoặc lo lắng. Khó thở kịch phát về đêm là một đặc trưng của *ny thát* (*ox*). Khó thở khi nằm ngủ, gọi là *orthopnea* (xem phần dưới), được coi như xảy ra chủ yếu trong suy tim có phổi,

nhưng cũng xảy ra ở cả người hen phế quản hoặc tắc nghẽn mạn tinh khí đạo, và hay gặp trong một bệnh hiếm thấy: liệt vòm cổ hoành hai bên. Khó thở xảy ra khi bệnh nhân nâm nghẽng sang một bên trái hoặc phải, gọi là *Tropopnea* thấy trong bệnh tim, còn *pantopnea* là kiểu khó thở chỉ xảy ra ở tư thế ngồi thẳng. Việc giải thích cơ chế của hai loại khó thở này chưa đầy đủ, nhưng có thể được coi là do thay đổi quá trình thông khí - tuỷ máu trong khi thay đổi tư thế (chương 20).

**CƠ CHẾ KHÓ THỞ:** Thường thấy thuộc lâm sàng liên hệ triệu chứng khó thở với nguyên nhân chèn ép khí đạo hoặc suy tim, và từ đó tiến hành chẩn đoán và điều trị, rồi cảm thấy thỏa mãn với sự hiểu biết của mình về cơ chế khó thở. Nhưng thực ra, các nhà nghiên cứu lâm sàng cũng chưa lâm sàng tỏ được cơ chế thực của khó thở.

Khó thở xuất hiện khi công năng của động tác hô hấp quá lớn. Lực cản thiết cho hô hấp khiến các cơ hô hấp phải co giãn thêm để gãy được sự thay đổi thể tích lồng ngực nếu lồng ngực hoặc phổi giảm khả năng co giãn (*compliance*) hoặc nếu sức cản tăng lên đối với không khí lưu thông. Công năng hô hấp cũng tăng lên khi thông khí quá mức so với mức độ hoạt động của cơ thể. Mặc dù người ta đã bị khó thở khi công năng hô hấp tăng song lý thuyết về công không tinh tối sự khác biệt giữa thở sâu nhưng gánh nặng cơ học bình thường và thở bình thường với gánh nặng cơ học tăng. Công năng cơ thể như nhau ở hai loại thở nói trên, nhưng người ta thấy khó thở nếu là thở bình thường nhưng có tăng gánh nặng cơ học. Thực ra, nếu có tăng thêm gánh nặng khi hô hấp, ví dụ bằng cách cho một vật cản ở miệng, thì hoạt động của trung tâm hô hấp sẽ tăng cường, như đã được những chỉ số mới về thần kinh chung minh, và tăng quá mức so với sự tăng công năng hô hấp. Từ đó, có một thuyết hô hấp dẫn coi là có liên quan giữa chiều dài không tương ứng với sức căng tại các cơ hô hấp. Theo Campbell cảm giác khó thở xuất hiện khi các thời cơ so với chiều dài cơ tể báo thần kinh nhận cảm giác căng không sắp xếp bình thường nữa. Sự sắp xếp lộn xộn này có thể đã gây ra cảm giác thở không đều so với sức căng cơ hô hấp đã được tạo ra. Thuyết này khó kiểm chứng, và cho dù có kiểm chứng được trong vài trường hợp dì nấu thì cũng không giải thích được khó thở mặc dù đã được thở máy ở người bị liệt hoàn toàn, hoặc do đứt tuy sống, hoặc do nghẽn

tắc dẫn truyền thần kinh - cơ. Có thể là trong những trường hợp đó, các tín hiệu thần kinh từ phổi và (hoặc) từ các khí đạo đã di qua dây thần kinh phế vị, tới thần kinh trung ương, và cho cảm giác khó thở. Có thể là nhiều cơ chế ở mức độ khác nhau trong các tình huống lâm sàng khác nhau mà có triệu chứng khó thở. Có thể trong một số trường hợp, khó thở do các trung tâm nhận cảm vùng hô hấp trên bị kích thích; trong các tình huống khác lại là các trung tâm nhận cảm ở phổi, khí đạo, cơ hô hấp, hoặc có sự phối hợp của các cấu trúc đó. Nhưng trong mọi tình huống, khó thở đều được đặc trưng bởi sự tăng cường quá mức hoặc không bình thường hoạt động của các trung tâm hô hấp tại não não. Sự hoạt động này bắt đầu từ các kích thích được truyền đi từ hoặc qua một loạt các cấu trúc đường dẫn truyền bao gồm: (1) các thụ thể trong lồng ngực, qua dây thần kinh phế vị; (2) các dây thần kinh huống tim, đặc biệt là từ các cơ hô hấp và thành ngực, nhưng cũng từ các cơ xương và khớp; (3) các thụ thể hóa học trong não, các tiểu thể động mạch chủ và động mạch cảnh, và từ các nốt khác trong hệ tuần hoàn; (4) các trung tâm ở cao hơn (vò não) và cơ thể; (5) các sợi huống tâm của dây thần kinh hoành. Nói chung có một mối tương quan rõ rệt giữa mức độ khó thở với những rối loạn chức năng phổi hoặc tim là nguyên nhân của khó thở.

#### **CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT: Bệnh gây tắc nghẽn khí đạo** (Xem thêm chương 202 và 208).

Tắc nghẽn có thể xảy ra ở bất kỳ nơi nào, từ khí đạo ngoài lồng ngực, cho tới những khí đạo nhỏ ở vùng ngoại vi của phổi. Tắc nghẽn khí đạo tồn tại thể xuất hiện cấp diễn, ví dụ như trong khi hít phải thức ăn hoặc dị vật, hoặc trong phù nề do rối loạn thần kinh mạch máu vùng thanh môn. Hoàn cảnh xuất hiện hoặc lời khai của người chung kiến và một số vết nỗi mẩn rải rác đều có thể giúp gợi ý chẩn đoán phù thanh môn. Phù cấp tính đường hô hấp trên đôi khi điều trị cấp cứu. Các thể mạn tính hơn có thể do khối u hoặc hẹp xô hôi sau mổ khí quản hoặc sau một thời gian dài đặt nội khí quản. Cho dù là thể cấp hay mạn tính, dấu hiệu chính đều là khó thở và những dấu hiệu đặc hiệu là tiếng thở khò khè và co kéo hô trên dòn khi bệnh nhân hít vào. Tắc nghẽn khí đạo trong lồng ngực có thể xảy ra cấp diễn hoặc từng cơn hoặc mạn tính, nặng lên khi bị nhiễm hô hấp. Tắc nghẽn cấp diễn từng cơn với tiếng thở rít là đặc điểm của *hen phế quản*. Ho

mạn tinh kèm khạc đờm là đặc điểm của *viêm phế quản mạn tính và giãn phế quản*. Thường gặp nhất là thở ra kéo dài, ron ngay ở hai phổi trong viêm phế quản mạn tinh, còn trong giãn phế quản, ron có thể khu trú. Bởi nhiễm gây ho nặng hơn lên, tăng đờm có máu, và khó thở nặng hơn. Trong những đối đó người bệnh có thể xấu hổ những cơn khó thở về đêm, với tiếng thở rít, bắt đi nếu ho và khạc đờm.

*Giãn phế nang* (chương 208) chủ yếu, thường thấy ở người khó thở khi gắng sức trong nhiều năm, rồi tiến tới khó thở khi nghỉ ngơi. Tuy đây là một bệnh của nhu mô phổi, song giãn phế nang bao giờ cũng có tắc nghẽn khí đạo.

#### Các bệnh có tổn thương lan tỏa như mề phổi (xem chương 209).

Có rất nhiều bệnh, từ viêm phổi cấp tới các bệnh mạn tinh như bệnh sarcoid và các thể khác nhau của bệnh bụi phổi. Hồi bệnh, khám lâm sàng và hình ảnh bất thường của chụp X quang lồng ngực thường cho hướng chẩn đoán. Người bệnh thường khó thở nhanh,  $\text{PCO}_2$  và  $\text{P}_\text{O}_2$  động mạch thấp hơn bình thường. Giống sức nhiều khi sẽ làm giảm  $\text{P}_\text{O}_2$ , thể tích phổi giảm và phổi cứng lại, như vậy dẫn xuất kèm bình thường.

**Các bệnh gây tắc tuần hoàn phổi** (xem thêm chương 211). Các đợt khó thở liên tiếp khi nghỉ ngơi thường là do tắc động mạch phổi tái phát. Nói tắc mạch, ví dụ viêm tắc tĩnh mạch chi dưới hoặc vùng tiêu khung, nếu phát hiện được sẽ giúp ích nhiều cho chẩn đoán. Kết quả định lượng các khí trong máu hầu như bao giờ cũng không bình thường, nhưng thể tích phổi thường không hoặc rất ít thay đổi bệnh lý.

**Các bệnh ở thành ngực hoặc các cơ hô hấp** (xem thêm chương 215). Khám thực thể xác định được bệnh lý thành ngực, ví dụ gù vẹo nặng, lõm lồng ngực (pectus excavatum) hoặc viêm cột sống. Mặc dù cả ba bệnh này có thể kèm khó thở, nhưng chỉ có bệnh gù vẹo mới hay gây rối loạn thông khí dù phát sinh tam-phế mạn và suy hô hấp. Mặc dù dung tích sống, thể tích phổi và khí lưu thông đều bình thường trong bệnh lõm lồng ngực, nhưng đã có dấu hiệu tim bị xuong ứ từ phía trước đẩy ra sau, làm giảm thể tích thất lúc tâm trương khi nhu cầu cơ thể tăng trong gắng sức. Như vậy, cũng có yếu tố tim trong khó thở ở bệnh này.

Suy yếu và liệt cơ hô hấp đều có thể dẫn tới suy hô hấp và khó thở (chương 215) nhưng thường thấy các triệu chứng và dấu hiệu rối loạn thần kinh hoặc có biểu hiện rõ rệt ở các cơ quan khác nhiều hơn.

**Bệnh tim** Ở người có bệnh tim, khó thở khi gắng sức bình thường xảy ra do tăng áp lực mao quản; ngoài những nguyên nhân ít gặp như tắc nghẽn tĩnh mạch phổi (chương 185), tăng áp lực mao quản do tăng áp nhĩ trái, hậu quả của rối loạn chức năng thất trái (chương 181 và 182); giảm độ dẫn xuất thất trái và hẹp van hai lá. Áp lực thủy tĩnh tăng trong tuần hoàn phổi có xu hướng làm đảo lộn cân bằng Starling (xem "Phù phổi" ở dưới), hậu quả là thẩm dịch vào khoảng gian bào làm giảm dẫn xuất của phổi và kích thích các thụ thể I (cận mao quản) tại khoảng gian bào phế nang. Nếu tăng áp lực tuần hoàn phổi kéo dài sẽ làm dày vách mạch máu phổi và làm tăng các tế bào quanh mạch và tăng tổ chức xơ, do đó lại làm giảm dẫn xuất của phổi. Sự tranh chấp không gian giữa các mạch máu, khí đạo, và sự gia tăng dịch ở khoảng gian bào làm nhỏ lại kích thước các khí đạo nhỏ, làm tăng sức cản của khí đạo. Sự sút giảm dẫn xuất và gia tăng sức cản của khí đạo làm tăng công năng hô hấp và công năng này ở một mức độ nhất định, bị giảm thiểu vì sự giảm sút thể tích lưu thông (tidal volume), được bù trừ bởi tần số thở tăng. Trong suy tim có cung lượng tim giảm nặng, khó thở còn có liên quan tới sự mệt mỏi của cơ hô hấp, do giàm tuổi máu cơ. Toàn chuyên hóa đặc trưng của suy tim nặng có vai trò đóng góp. Khó thở cũng có thể liên quan tới thiếu oxy trầm trọng ở đại tuần hoàn và ở não, như thấy trong gắng sức ở bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh và nói thông phài - trái.

Khó thở do bệnh tim thường bắt đầu là khó thở khi gắng sức nhiều và, với năm tháng, tiến triển tới mức độ khó thở cả khi nghỉ ngơi. Đối với triệu chứng đầu tiên là ho khan khi nằm, đặc biệt về đêm.

**Khó thở khi ngồi** (orthopnea), khi nằm, và khó thở kịch phát về đêm, những cơn doan hơi xảy ra về đêm, làm bệnh nhân thức giấc, là đặc trưng của thể suy tim đã nặng có tăng áp lực tiêu tuần hoàn, áp lực mao quản, nói tới ở chương 182. Khó thở khi ngồi là do thay đổi trọng lực khi bệnh nhân ở tư thế nằm. Sự gia tăng thể tích máu trong lồng ngực làm tăng thể tích đóng của phổi (chương 200) và làm giảm thể tích sống. Một tác nhân nữa có liên quan tới tư thế nằm là cơ hoành nâng cao, khiến

thể tích phổi lúc cuối thi thở ra hụ thấp. Sự phối hợp giữa thể tích phổi giảm lúc cuối thi thở ra và tăng lên khi đóng dần tối hậu quanh lâm thay đổi đáng kể trao đổi khí ở phế nang - mao quản.

**KHÓ THỞ KỊCH PHÁT VỀ ĐÊM** Còn gọi là *coughing at night*. Tình trạng khó thở nặng thường xảy ra về đêm và làm bệnh nhân thức giấc. Cơn khó thở xảy ra do những tác nhân kích thích đã làm nặng lên tình trạng ứ trệ tuần hoàn ở phổi. Thường ta thấy thể tích máu toàn phần tăng lên về đêm do phổi được tái hấp thu từ những phần thấp khi người bệnh nằm. Việc phân phối lại thể tích máu như vậy khiến thể tích máu trong lồng ngực tăng lên, do đó, gây ứ trệ tuần hoàn phổi. Bệnh nhân khi ngủ chịu đựng tương đối tốt hơn tình trạng ứ trệ tuần hoàn phổi, và chỉ thức giấc khi phổi và co thắt phế quản thực sự phát triển, khi đó cảm thấy nghẹt thở và hô hấp có tiếng rít.

**NHIỆP THỞ CHEYNES - STOKES** (Xem chương 182)

**CHẨN ĐOÁN** Chẩn đoán khó thở do bệnh tim dựa vào xác định có bệnh tim trên cơ sở hỏi bệnh và khám thực thể. Có thể có nhồi máu cơ tim trong tiền sử, có thể nghe thấy tiếng  $T_3$ ,  $T_4$  và (hoặc) có thắt trái to, tĩnh mạch cổ giãn, và (hoặc) phổi ngoại biên. Nhiều khi trên hình ảnh X quang có dấu hiệu suy tim, với biểu hiện phổi kẽ, phình bô lại tuần hoàn phổi, và có dịch giữa các thùy phổi và trong ổ màng phổi. Nhiều khi có tim to, có khi không có tim to toàn bộ, đặc biệt ở bệnh nhân khó thở do nhồi máu cơ tim hoặc hẹp van hai lá; nếu là hẹp van hai lá thì thường có nhồi trái to. Điện tâm đồ (chương 178) hiếm có dấu hiệu đặc biệt của bệnh tim, và không giúp cho chẩn đoán đặc hiệu khó thở do bệnh tim, tuy nhiên, cũng hiếm thấy điện tâm đồ bình thường ở người bệnh khó thở do bệnh tim.

**Chẩn đoán phân biệt giữa khó thở do tim và do phổi** Phần lớn người bệnh khó thở có bằng chứng lâm sàng hiển nhiên do bệnh tim hoặc phổi. Khó thở do bệnh phổi tắc nghẽn có xu hướng phát triển từ từ hơn so với trong bệnh tim. Tất nhiên có ngoại lệ đối với trường hợp bội nhiễm phế quản, viêm phổi hoặc tràn khí màng phổi, hoặc cơn hen phế quản nặng thêm lên. Cũng như khó thở do bệnh tim, khó thở do bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng khiến bệnh nhân có thể thức giấc về đêm, nhưng thường có kèm theo khạc đờm; khó thở bắt đầu sau khi bệnh nhân đã khạc hết các dịch xuất tiết.

Khó khăn trong chẩn đoán phân biệt hai loại khó thở còn bị phức tạp thêm do tình trạng cả hai nội tạng cũng bị tổn thương do bệnh. Bệnh nhân có tiền sử viêm phế quản mạn hoặc hen phế quản nếu suy thất trái thì có xu hướng bị nhiều cơn co thắt phế quản tái phát, có thở rít, kết hợp với những cơn khó thở kịch phát về đêm và phù phổi. Tình trạng hen tim này thường xảy ra với những người bệnh có suy tim rõ rệt. Cơn hen tim cấp cần được phân biệt với cơn hen phế quản cấp dựa vào tình trạng dài nhiều sau đó, các tiếng run bợp qua khí đạo, và xanh tim thường gấp nhiều hơn.

Ta nên thăm dò chức năng phổi khi chưa rõ nguyên nhân khó thở, để xác định được là do bệnh tim, phổi, dị ứng lồng ngực hoặc do lo lắng. Ngoài các phương pháp thông thường chẩn đoán bệnh tim (chương 176) ta có thể xác định tỷ lệ nhát bóp (ejection fraction) khi nghỉ ngơi và gắng sức nhờ chụp tim thắt động đồng vị phóng xạ (chương 179); trong suy thất trái, tỷ lệ nhát bóp suy sụp, còn trong bệnh phổi nặng, tỷ lệ nhát bóp của thất phải có thể thấp khi nghỉ ngơi và có thể thấp hơn nữa khi gắng sức. Nếu chỉ do lo lắng hoặc già vở, thì tỷ lệ nhát bóp của cả hai thất đều bình thường khi nghỉ ngơi cũng như khi gắng sức. Quan sát kỹ quá trình lâm nghiệm pháp gắng sức trên thăm khám lâm sàng khi giúp xác định được bệnh nhân già vở hoặc lo sợ gầy ra khó thở. Trong các trường hợp đó, bệnh nhân thường kêu doan hơi, nhưng có vẻ như hô hấp không cần gắng sức hoặc hoàn toàn chỉ là thở không đều.

**Nhiều tâm lo âu** (anxiety neurosis) Khó đánh giá được khó thở xảy ra ở người nhiều tâm lo âu. Các triệu chứng cảm thấy và trong tình trạng tăng thông khí quá mức (hyperventilation) không giúp cho chẩn đoán phân biệt nhiều tâm với các quá trình khác, ví dụ như tắc động mạch phổi nhiều lần. Một tình huống nữa cũng rất dễ chẩn đoán lầm là khi lồng ngực đau và những thay đổi trên điện tâm đồ lại đi kèm với chứng thông khí quá mức. Nếu do nhiều tâm, nhiều khi còn gọi là *syndrome thần kinh mẫn cảm* (neurocirculatory asthenia) (chương 4) ngực thường đau nhói, thay đổi cường và đau nhiều chỗ; và những thay đổi của điện tim thường gấp nhau ở thời kỳ tái cực, có khi có vài ngoại tâm thu thắt. Có thể cần làm các xét nghiệm về chức năng tim - phổi khi nghỉ và khi gắng sức để giúp xác định chắc chắn

lo lắng thực sự là nguyên nhân gây khó thở. Một số dấu mồi có thể giúp hướng tới nghĩ ngờ nguyên nhân tâm lý của khó thở. Kiểu thở dài thường thấy và kiểu thở bất thường, không đều cũng giúp cho chẩn đoán. Nhiều khi nhịp thở trở lại bình thường trong giấc ngủ.

## PHÙ PHỐI

**PHÙ PHỐI DO BỆNH TIM** Tăng áp lực tĩnh mạch phổi với hậu quả đầu tiên ở trẻ tuần hoàn phổi là hiện tượng phổi biến trong phần lớn các trường hợp khó thở liên quan tới suy tim có phổi. Phổi giảm khả năng co giãn, sức cản tăng ở các khai đạo nhỏ, và tuần hoàn bạch mạch tăng, một hiện tượng có lẽ giúp duy trì thể tích dịch ngoài tế bào tuần hoàn phổi được bằng dịch. Ở giai đoạn sớm này, thường có khó thở nhẹ, nhịp thở tăng, và nếu do được nồng độ các khí trong máu, động mạch thì  $\text{PaO}_2$  và  $\text{PaCO}_2$  đều giảm và có hiện tượng tăng quá mức chênh áp lực oxy giữa phế nang và động mạch. Ban đầu hiện tượng khó thở nhanh mà nguyên nhân có thể là do kích thích các thụ thể tại khu vực kẽ phổi (pulmonary interstitium), lưu lượng dịch bạch mạch tăng nhờ tăng bơm dịch do khai tăng thông khí. Những thay đổi đã mô tả được phát hiện từ rất sớm nhờ nghe khi khám bệnh, hoặc hình ảnh chụp X quang hướng tới suy tim. Nếu tăng áp lực trong lòng mạch máu nhiều và đủ lâu rồi, thì dịch đã thoát nhiều ra khoảng gian bào, cho dù sau đó lưu lượng bạch mạch có tăng. Ở thời điểm này các triệu chứng lâm sàng xấu đi, khó thở nhanh tăng lên rồi sự trao đổi khí cũng suy sụp, và những thay đổi về hình ảnh X quang, ví dụ đường Kerley B và ranh giới các phế huyết quản mờ đi, xuất hiện ngay ở giai đoạn trung gian này, các tế bào của mạc mao quản có khoảng tiếp xúc bị giãn rộng, nếu các phân tử lớn thoát được ra vùng gian bào. Cho tới giai đoạn này, phù don thuận là ở khoảng gian bào. Khi áp lực trong máu tăng thêm nữa thì mối liên kết vón chất chẽ giữa các tế bào lát của phế nang bị phá vỡ, và phù phế nang xuất hiện, dịch tràn vào túi phế nang, trong đó có hồng cầu và các phân tử lớn. Khi đó, ta có phù phế nang. Mặc dù lúc đầu chỉ được coi là những biểu hiện sớm và tế nhị trên hình ảnh X quang của phù khoảng gian bào, nhưng gần đây người ta đã thấy có hiện tượng phổi phổi lại tuần

hoàn phổi chống lại tác dụng của trọng lực (antigravity distribution) chỉ khi nào đã bắt đầu có phù phế nang. Nếu áp lực máu tiếp tục tăng nữa, làm phá vỡ nặng nề màng tiếp xúc mao quản-phế nang thì dịch phù tràn ngập phế nang và các đường thở.

Lúc đó, ta có đầy đủ bệnh cảnh lâm sàng của phù phổi với ran âm và ran ngày hai bên phổi và hình ảnh X quang phổi cho thấy hai phế trường mờ lan tỏa, vùng phần vốn rõ phổi càng đậm hơn. Trường hợp điển hình, người bệnh lo sợ, và mồ hôi, khạc ra bọt hông. Quá trình trao đổi khí càng rối loạn trầm trọng khi tình trạng thiếu oxy và tăng  $\text{CO}_2$  máu xuất hiện. Nếu không điều trị hữu hiệu (chương 182), sẽ có toàn máu, giảm oxy và ngừng hô hấp.

Trình tự ứ đọng dịch đã mô tả ở trên tuân theo luật Starling về trao đổi dịch gian bào qua mao quản:

$$\text{Ứ đọng dịch} = K[(P_c - P_{IF}) - \sigma(\pi_{pl} - \pi_{IF}) - \text{Olympf}]$$

Trong đó: K = hệ số thẩm

$P_c$	= áp lực mao quản trung bình
$\pi_{IF}$	= áp lực keo của dịch gian bào
$\sigma$	= hệ số phản hồi của các phân tử lớn
$P_{IF}$	= áp lực trung bình của dịch gian bào
$\pi_{pl}$	= áp lực keo của huyết tương
Olympf	= lưu lượng bạch mạch

Các áp lực có xu hướng đẩy dịch ra khỏi máu là  $P_c$  và  $P_{IF}$ , mà bình thường ra yếu hơn hẳn các áp lực có xu hướng kéo dịch trở về mạch máu, có nghĩa là ta tổng đại số của  $P_{IF}$  và  $P_{pl}$ . Trong phương trình nói trên phải kể tới lưu lượng tản dịch có thể tăng lên trong trường hợp mất cân bằng thông thường giữa các lực, và kết quả là tích tụ dịch gian bào sẽ không rõ rệt nữa. Tuy nhiên, về sau này, khi các cầu nối trước tiên là giữa các tế bào nội mạc, và sau đó là giữa các tế bào phế nang, bị mở ra, thì hệ số thẩm và phản hồi sẽ thay đổi rõ rệt. Như vậy, bước khởi đầu trong thay đổi huyết động của phổi phổi là quá trình lọc và thanh thải dịch. Khi áp lực tiếp tục tăng cao nữa, thì sẽ có sự gián đoạn của cấu trúc lân chúc năng của phế nang - mao quản.

**PHÙ PHỐI KHÔNG DO BỆNH TIM** Có nhiều trường hợp phù phổi do mất cân bằng giữa các lực của Starling chứ không phải do tăng áp lực mao quản phổi. Tuy giảm áp lực keo của huyết tương

gấp trong giảm albumin máu (ví dụ trong bệnh suy gan nặng, hội chứng thận hư, bệnh đường ruột gây mất protein) có thể làm ta nghĩ có thể phù phổi, nhưng vẫn có cần bằng giữa các lực mà bình thường ta kích thích hấp thụ nên phải tăng ít nhiều áp lực mao quản mới tạo được điều kiện cho phù xuất hiện. Hiện tượng tăng áp lực âm tĩnh của áp lực gian bào được coi như tham gia vào cơ chế bệnh sinh của phù phổi một bên do rút hơi nhanh trong điều trị tràn khí màng phổi. Trong trường hợp này chỉ có chụp X quang mới thấy rõ được phù phổi. Gần đây người ta già thuyết rằng tình trạng tăng nhiều áp lực âm tĩnh xảy ra trong cơn hen nặng có thể liên quan với phù khoang gian bào. Nếu già thuyết này được chứng minh đây đã bằng các dữ kiện lâm sàng, thì hít có thể được coi như một ví dụ phù do tăng áp lực âm tĩnh ở khoang gian bào. Tắc mạch do xơ hóa, do viêm hoặc do ung thư có thể gây ra phù khoang gian bào. Trong các trường hợp đó, bệnh chính được biểu hiện bao trùm lên tất cả các dấu hiệu lâm sàng và X quang.

Có những trường hợp khác tăng dịch gian bào ở phổi mà lại không mất cân bằng giữa các lực trong lồng mạch và ở gian bào cũng như không có thay đổi ở бачи mạch, nhưng có thể là do tổn thương màng phế nang - mao quản. Về mặt thực nghiệm, điển hình của loại này là phù phổi sau khi dùng Albuterol. Bài kỹ loại kích thích đặc nào hoặc tự nhiên xảy ra, hoặc do môi trường, bao gồm các bệnh nhiễm khuẩn lan tỏa ở phổi, hit phổi do tai nạn, sốc (đặc biệt trong nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm, và viêm tụy chảy máu, và trong phẫu thuật dùng tuần hoàn ngoài cơ thể (cardiopulmonary bypass) cũng đều có liên quan tới phù phổi lan tỏa mà không hề có nguồn gốc huyết động. Các tình huống đó có thể gây ra hội chứng suy hô hấp ở người lớn và sẽ được nói tới ở chương 216.

Các thể phù phổi khác Có 3 thể phù phổi mà chúng ta chưa biết rõ ràng lắm mối liên quan với tình trạng tăng tĩnh thamic thành mạch, giảm lực lượng mạch, hoặc mất cân bằng giữa các lực của Starling; do đó các thể phù phổi đó chưa được giải thích một cách rõ rệt, chính xác. Dùng thuốc gây ngủ quá liều đã được nhiều người biết là có thể gây phù phổi. Mặc dù chất heroin theo đường tiêm trong những trường hợp phạm pháp đã được coi là

nguyên nhân chính, nhưng ngày cà trong trường hợp chữa bệnh nghiêm túc, có khai morphia, methadon, và dextropropoxyphen cũng gây được phù phổi. Như vậy, ta không còn chấp nhận được giả thuyết trước đây coi phù phổi là do các tạp chất được tiêm lẫn với thuốc. Dù có bằng chứng có thể có thay đổi độ thamic của phế nang và mao quản chứ không phải là tăng áp lực mao quản phổi.

Ở độ cao và lại gắng sức quá nhiều là điều kiện gây phù phổi đã được biết rõ ở những người khỏe mạnh nhưng chưa thích nghi. Gần đây người ta thấy những người sinh trưởng ở vùng cao tuy đã quen rồi song vẫn bị phù phổi khi trở lại vùng núi cao sau một thời gian tương đối ngắn sống ở vùng thấp. Hội chứng này rất phổ biến ở người dưới 25 tuổi. Cơ chế phù phổi ở độ cao chưa được sáng tỏ và các công trình nghiên cứu vẫn còn nhiều mâu thuẫn với nhau, có người cho là co thắt mạch phổi có người lại coi co thắt tiêu động mạch phổi là cơ chế quan trọng nhất. Vai trò của thiếu oxy ở độ cao đã được nói tới vì lý do người bệnh có đáp ứng với oxy trong điều trị và (hoặc) trở lại vùng thấp. Bản thân việc thiếu oxy không làm thay đổi độ thamic của màng phế nang - mao quản do vậy, tình trạng tăng cung lượng tim và áp lực động mạch phổi khi gắng sức, kết hợp với co thắt tiêu động mạch phổi do thiếu oxy, hiện tượng rõ rệt ở người trẻ hơn, có thể phối hợp với nhau để tạo ra một ví dụ về phù phổi do tăng áp lực trước tiêu động mạch phổi.

Nghi ngờ phù phổi do thâm kinh khi người bệnh có rối loạn thần kinh trung ương mà trước đó không có biểu hiện rối loạn chức năng thận trái. Tuy phần lớn các công trình thực nghiệm đều nói tới vai trò thần kinh thực vật, nhưng cơ chế hoạt động của hệ giao cảm dẫn tới phù phổi mới chỉ là trong giả thuyết mà thôi. Chúng ta biết rằng adrenalin khi được tiêm ra nhiều sẽ dẫn tới co thắt mạch ngoại biên làm tăng huyết áp và đòn máu về tuần hoàn trung ương. Ngoài ra, có khả năng là cũng xảy ra hiện tượng giảm dẫn xuất (compliance) thận trái, và cả hai tác nhân kể trên đều làm tăng áp lực thận trái do gây ra phù phổi theo cơ chế huyết động. Các dữ kiện thực nghiệm gần đây hỗ trợ cho giả thuyết là sự kích thích các thụ thể adrenalin làm tăng trực tiếp độ thamic của mao quản, nhưng hiệu ứng này tương đối nhỏ so với sự mất cân bằng của các lực Starling.

## 27. TÍM TÁI, THIẾU OXY VÀ DA HỒNG CẦU

### TÍM TÁI

*Tím tái* là màu phớt xanh của da và niêm mạc do tăng nồng độ hemoglobin khử hoặc các dẫn xuất của hemoglobin, trong các mạch máu nhỏ tại các vùng đó. Thường xanh tái ở môi, nền móng tay, tai, và gan bàn tay. "Tím đỏ" gặp trong bệnh da hồng cầu (chương 289) cần phân biệt với xanh tái thực sự nói tới ở đây.

Carboxyhemoglobin gây ra bừng đỏ màu quả anh đào hơn là tím (chương 171). Mức độ tím thay đổi tùy theo các sắc tố ở da, cũng như là tình trạng các mao quản dưới da. Phát hiện chính xác xanh tái và mức độ xanh tái trên lâm sàng là vấn đề khó, như các nghiên cứu về do nồng độ oxy đã chứng minh. Trong một số trường hợp, ta có thể chẩn đoán tím trung ương một cách chắc chắn dựa vào độ bão hòa oxy trong động mạch xuống tới 85 phần trăm; nhưng trong một số trường hợp khác, ta chỉ chẩn đoán được khi độ bão hòa đỏ xuống tới 75 phần trăm.

Lượng hemoglobin khử tăng lên trong mạch máu dưới da mà gây ra tím có thể do khối lượng máu tĩnh mạch tăng trong giãn các tiêu tĩnh mạch và một đoạn của tĩnh mạch của mao quản, hoặc do giảm độ bão hòa oxy trong máu mao quản. Nói chung, tím rõ rệt khi nồng độ trung bình trong mao quản của hemoglobin khử cao hơn 5g/dL. *Giá trị tuyệt đối* của lượng hemoglobin khử có ý nghĩa trong việc gây tím hơn là giá trị tương đối. Như vậy, đối với người bệnh thiếu máu nặng, tuy giá trị tương đối của hemoglobin khử trong tĩnh mạch có thể rất cao nếu đối chiếu với tổng lượng hemoglobin, nhưng do tổng lượng hemoglobin lại hạ nhiều nên giá trị tuyệt đối của hemoglobin khử cũng phải thấp và nhiều người bệnh có thiếu máu nặng, do đó bệnh nhân có thiếu máu nặng và kể cả có độ bão hòa oxy động mạch thấp, cũng không tím. Ngược lại, nếu tồn thương hemoglobin càng cao thì xu hướng tím càng nhiều; như vậy bệnh nhân bị da hồng cầu nặng có xu hướng xanh tái mặc dù độ bão hòa oxy có thể cao hơn là những người có hematocrit bình thường.

Tương tự, ứ huyết thu động cục bộ, tình trạng gây tăng tổng lượng hemoglobin khử trong các mạch máu tại một vùng, có thể gây tím. Tím còn có thể gặp trong trường hợp có hemoglobin không có hoạt tính trong máu: chỉ cần 1,5 g/dL methemoglobin hoặc 0,5 g sulfhemoglobin cũng đủ gây tím rồi.

Người ta chia xanh tái ra hai loại, *trung ương* và *ngoại biên*. Trong tím *trung ương* có tình trạng máu động mạch không bão hòa oxy hoặc có một dẫn xuất bất thường của hemoglobin, da và niêm mạc đều tím. Trong tím *ngoại biên* có tình trạng máu chảy chậm tại một vùng và oxy được lấy đi nhiều qua mức từ máu động mạch có hàm lượng oxy bình thường. Loại này là do co mạch và giảm lưu lượng máu ngoại vi, như trong tiếp xúc với lạnh, sốc, suy tim, và bệnh mạch ngoại biên. Thường trong loại tím này, niêm mạc miệng và dưới lưỡi không bị ảnh hưởng. Chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng tím trung ương với tím ngoại biên không phải lúc nào cũng đơn giản, và trong các trường hợp như sốc tim có phù phổi thì có lẫn lộn cả hai loại tím này.

### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT (Xem bảng 27 - 1)

**Tím trung ương** Sự giảm bão hòa oxy là do giảm sút rõ rệt áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch. Tình trạng này có thể xảy ra khi áp lực riêng phần của oxy giảm trong không khí thở vào mà không có tăng thông khí bù trú trong phế nang để giữ được mức oxy cần thiết. Xanh tái không xuất hiện rõ rệt khi lên cao tới 8000 bộ (Anh) nhưng sẽ rõ rệt nếu ta lên tới 16.000 bộ. Lý do dễ hiểu khi ta nghiên cứu dạng S của đường cong phân ly oxy (hình 283 - 4). Ở độ cao 8000 bộ, áp lực riêng phần của oxy trong không khí hút vào khoảng 80 mm Hg và hemoglobin hầu như đã bão hòa. Tuy nhiên, ở 16.000 bộ, áp lực riêng phần của oxy trong không khí và phế nang vào khoảng 85 và 50 mmHg và đường cong phân ly oxy cho thấy máu động mạch chỉ mới bão hòa tới 75 phần trăm mà thôi. Như vậy có 25 phần trăm hemoglobin ở dưới dạng khử, một khối lượng có thể được coi như gây ra tím nếu không có thiếu máu. Tương tự, loại hemoglobin đã biến chất có đặc điểm ít có ái tính với oxy (Hb Kansas) gây ra độ bão hòa thấp của oxy động mạch và kết quả là xanh tái (chương 288).

Trong trường hợp *chết não phổi* tổn thương nặng do thông khí hoặc tuỷ máu kém tại những vùng ở phổi không được thông khí hoặc kém thông khí, nên thường có xanh tái (chương 200). Tình huống

này có thể xảy ra cấp điện, trong viêm phổi diện rộng hoặc phủ phổi, hoặc trong bệnh phổi mạn tính (ví dụ giãn phế nang). Trong bệnh phổi mạn tính thường có da hồng cầu và có thể có ngón tay dài trắng. Tuy nhiên, trong nhiều loại bệnh phổi mạn tính có xơ phổi và tắc mạch lưới mao quản phổi lại không thấy xanh tim là vì các vùng ít được thông khí tương đối ít được tuồi máu hơn.

Một nguyên nhân nữa của sút giảm độ bão hòa oxy động mạch là **thông luồng máu tĩnh mạch, dùi tuần hoàn và động mạch mòn hoán**. Một số bệnh tim bẩm sinh có tim (chương 185). Do tim thường máu chảy từ chỗ có áp lực cao tới áp lực thấp, nên trong dị tật thông các vách tim, máu có thông luồng từ phái sang trái thì phải có một tổn thương gây tắc nghẽn ở xa vị trí thông hoặc phải có tăng sức cản ở tuần hoàn phổi. Loại bệnh tim bẩm sinh có tim thường gặp nhất là thông liên thất phổi hợp với tắc nghẽn phần ra của động mạch (từ chứng Fallot). Tắc nghẽn càng nặng thì luồng máu thông từ phái sang trái càng lớn và tim càng rõ. Các cơ chế của tăng sức cản tuần hoàn phổi gây ra tim trong bệnh có thông luồng máu ở ngoài hoặc trong tim mà không có hẹp động mạch phổi sẽ được nói tới (chương 185). Ở bệnh nhân còn ống động mạch; tăng áp lực động mạch phổi, và thông luồng máu phái sang trái, có thể gây ra kiểu tim đặc biệt, tim ở chi dưới, không tim ở chi trên.

#### **Bảng 27-1. Các nguyên nhân xanh tim**

##### *I. Tim trung ương*

###### A- Giảm độ bão hòa oxy động mạch

1. Giảm áp lực khí quyển - Độ cao lớn.
- 2- Rối loạn chức năng phổi.
  - a- Giảm thông khí phế nang.
  - b- Không cân bằng giữa thông khí và tuồi máu ở phổi.
  - c- Khuếch tán oxy bị rối loạn.
- 3- Thông luồng máu nguyên nhân giải phẫu
  - a- Một số bệnh tim bẩm sinh
  - b- Độ động-tĩnh mạch phổi
  - c- Nhiều đờ nhô trong tuần hoàn phổi.
- 4- Hemoglobin ít di tinh với oxy.

###### B- Di thường của hemoglobin

1. Methemoglobin máu di truyền mắc phai.

###### 2. Sulhemoglobin máu mắc phai

###### 3. Carboxyhemoglobin máu (không tim thực sự).

##### *II. Tim ngoại biên*

###### A- Giảm cung lượng tim

- B- Tiếp xúc lạnh.
- C- Tắc phân khối lượng máu tại các chi.
- D- Tắc động mạch.
- E- Tắc tĩnh mạch.

**Dò động tĩnh mạch phổi** có thể là bẩm sinh hoặc mắc phai, đặc đặc hoặc nhiều chỗ, nhỏ hoặc rất lớn. Mức độ tim do tổn thương đó gây nên tùy thuộc kích thước và số lượng của tổn thương. Loại tổn thương này gặp trong bệnh giãn mạch chảy máu di truyền (chương 280). Tình trạng không bão hòa oxy động mạch còn gặp ở một số bệnh nhân xú gan, có thể là do dò động-tĩnh mạch phổi hoặc sỏi giữa tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch phổi.

Ở bệnh nhân có thông luồng máu phái trái ở tim hoặc phổi thi sự hiện diện và mức độ nặng của xanh tim tùy thuộc kích thước của luồng thông so với lưu lượng đại tuần hoàn, cũng như phụ thuộc mức độ bão hòa oxyhemoglobin của máu tĩnh mạch. Ở bệnh nhân có tim trung ương do không bão hòa oxy động mạch; tim tăng lên khi gắng sức. Do hoạt động của cơ oxy được lấy đi nhiều hơn trong máu, và máu tĩnh mạch trở về tim phải lúc nghỉ lại càng ít oxy hơn, và nếu máu đó thông luồng hoặc di qua phổi sẽ không có khả năng hấp thu oxy bình thường nữa, thi tim lại càng nặng hơn. Tương tự, do sức cản của đại tuần hoàn bình thường giảm xuống khi có thể hoạt động, luồng máu thông phái sang trái sẽ tăng lên khi bệnh nhân mắc tim bẩm sinh có thông vách tim. Da hồng cầu thủ phát hay xảy ra ở bệnh nhân có máu không bão hòa oxy và khiến xanh tim càng nặng hơn.

Xanh tim có thể do những khối lượng nhỏ methemoglobin di chuyển trong tuần hoàn và ngay cả do nhiễm lượng nhỏ hơn máu sulhemoglobin (chương 288). Tuy đó là những nguyên nhân ít gặp của xanh tim, song các sắc tố không bình thường của hemoglobin này được phát hiện với phương pháp soi quang phổ khi không giải thích được tim là do rối loạn hoạt động của hệ tuần hoàn hay hô hấp. Nói chung, trong các trường hợp này không có ngón tay dài trắng. Có thể nghĩ tới bệnh methemoglobin

màu nâu màu người bệnh trongborg nghiêm đưa ra không khí vẫn còn màu nâu.

**Tím ngoại biên** Có lẽ nguyên nhân hay gặp nhất gây tím ngoại biên là co mạch toàn thể do tiếp xúc với không khí và nước lạnh. Đó là phản ứng bình thường. Khi cung lượng tim thấp như trong suy tim nặng hoặc sốc, co mạch dưới da xuất hiện như một cơ chế bù trừ, nên máu được đưa tới những vùng quan trọng hơn đối với chức năng sống [(tiền kinh trung ương, tim) (chương 182)], và có thể xuất hiện tim nặng đồng thời lạnh dầu chỉ. Ngay cả khi máu động mạch bảo hòa bình thường, nếu dòng máu qua da bị giảm, và áp lực riêng phần của oxy bị giảm tại phía tĩnh mạch của mao quản cũng sẽ gây ra tím.

Tắc động mạch chí, như trong tắc nghẽn, hoặc co thắt tiểu động mạch gặp trong co thắt mạch do lạnh (hiện tượng Raynaud - chương 198) thường gây ra tái vú lạnh chí, nhưng cũng có thể tím nhẹ. Nếu có tắc tĩnh mạch thì thường chỉ bị xung huyết và cũng bị tím, và thực sự có ứ trệ dòng máu. Tăng áp lực tĩnh mạch; có thể là cục bộ (như trong viêm tắc tĩnh mạch) hoặc toàn thể (như trong bệnh van bã lá hoặc trong viêm co thắt màng ngoài tim), làm giãn đám rối tĩnh mạch dưới da và khiến tim nặng thêm.

#### TIẾP CẬM BỆNH NHÂN CÓ XANH TÍM

Một số điểm cần biết để tìm nguyên nhân xanh tím:

1. Bệnh số, đặc biệt là thời gian tim (tim từ khi mới đẻ thường do tim bẩm sinh); khả năng tiếp xúc với thuốc hoặc hóa chất có thể gây ra hemoglobin bất thường.
2. Chẩn đoán phân biệt lâm sàng tim trung ương với tim ngoại biên. Bằng chứng khách quan do khám thực thể hoặc X quang về các rối loạn hô hấp và tuần hoàn. Xoa bóp hoặc làm ấm đầu một chí tím sẽ làm tăng lưu lượng máu ngoại biên và làm mờ tím ngoại vi, nhưng không ảnh hưởng tới tim trung ương.
3. Khum móng có hay không. Khum móng không có tim hay gặp ở bệnh nhân viêm nội tim mạc nhiễm khuẩn, và ở bệnh nhân viêm loét đại tràng, khum móng còn có thể thấy ở người khỏe, đôi khi do nghề nghiệp, ví dụ ở người dùng búa. Tim nhẹ ở môi và má, không kèm khum móng, hay gặp ở bệnh nhân hẹp van hai lá còn bù trừ và có thể do thiếu oxy nhẹ ở động mạch hậu

qua cửa sổ phổi vì ứ huyết kéo dài đồng thời giảm cung lượng tim (chương 187). Tim kèm khum móng hay gặp ở một số bệnh tim bẩm sinh, và đôi khi ở bệnh phổi như áp xe phổi hoặc thông luồng máu động-tĩnh mạch phổi. Một khác, tim ngoại biên hoặc tim trung ương phát triển nhanh không có kèm khum móng.

4. Xác định áp lực riêng phần của oxy động mạch hoặc độ bão hòa của oxy, xét nghiệm quang phổ và các loại xét nghiệm khác về máu để tìm các loại hemoglobin bất thường.

#### KHUM MÓNG

Khum móng là tình trạng to đặc biệt hình tròn do xoá của ngón tay do phát triển tổ chức mềm. Khum móng có thể di truyền hoặc vô căn, hoặc thử phát, di kèm các rối loạn khác, gồm bệnh tim có tím, viêm nội tim mạc nhiễm khuẩn, và nhiều bệnh phổi (trong số đó có ung thư phổi tiền phát và di căn, gián phế quản, áp xe phổi, và ung thư màng phổi), cũng như một số bệnh đường tiêu hóa (viêm ruột cục bộ, viêm đại tràng loét mạn tính, và sỏi gan). Ung thư phổi tiền phát, ung thư màng phổi, u tiền kinh vùng cổ hoành, và hiếm gặp là bệnh tim bẩm sinh gây tím lại phối hợp với bệnh xương khớp phái đại, tình trạng thành lập xương mới ở dưới ngoại cốt tại vùng thân xương phía xe của các chi. Tuy cơ chế của khum móng chưa rõ, song người ta thấy khum móng có thể xuất hiện do một chất (có thể là thủ dịch) làm giãn các mạch máu của đầu ngón tay.

**THIẾU OXY** Mục đích cơ bản của hệ thống tim phổi là cung cấp oxy (và các co chất) tới các tế bào và lấy đi  $\text{CO}_2$  (và các thành phần chuyển hóa khác). Sự duy trì đúng chức năng này phụ thuộc tính toàn vẹn của hệ tuần hoàn và hô hấp và cung cấp không khí hít vào có đủ oxy cần thiết. Những thay đổi áp lực riêng phần của oxy và  $\text{CO}_2$  cũng như của nồng độ trong hồng cầu của một số hợp chất phosphat hữu cơ, đặc biệt là 2, 3-diphosphoglyceric acid (2, 3-DPG) làm xé dịch đường cong phân ly oxy. Vấn đề này sẽ được nói kỹ trong chương 238 và được minh họa trong hình 238-4. Khi thiếu oxy do suy hô hấp, thường  $P_{\text{CO}_2}$  trong động mạch tăng (chương 208 và 216), và đường cong phân ly oxy có xu hướng lệch sang phải. Trong hoàn cảnh này độ bão hòa của hemoglobin trong động mạch tương ứng với một áp lực giảm sút của oxy trong phế nang. Như vậy,

tình trạng thiếu oxy trong động mạch và xanh tím có thể rõ hơn, tỷ lệ thuận với mức độ giảm sút áp lực riêng phần của oxy, khi sự giảm sút đó xảy ra do sự áp lực riêng phần của oxy trong không khí hít vào, trong trường hợp này  $P_{CO_2}$  động mạch tự và đường cong phân ly oxy lách sang trái.

### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

**Thiếu máu oxy do thiếu máu** Bởi kỹ sự sút giảm nồng độ hemoglobin nào cũng đều kéo theo sút giảm tương ứng khả năng mang oxy -  $PO_2$  trong máu động mạch vẫn bình thường, nhưng giá trị tuyệt đối của oxy được vận chuyển tính theo đơn vị thể tích máu thì giảm. Mẫu thiếu hồng cầu di qua các mao quản trong khi lượng oxy trong máu lại bị lấy đi như bình thường nếu  $P_{O_2}$  trong tĩnh mạch giảm xuống tới mức thấp hơn bình thường.

**Thiếu oxy trong tuần hoàn** Cũng như thiếu oxy trong thiếu máu,  $P_{O_2}$  động mạch bình thường, nhưng  $P_{O_2}$  sinh mạch và các mô tế bào đều giảm do giảm tuổi máu các mô trong khi các mô vẫn tiêu thụ oxy như bình thường. Chính vì lẽ đó, người ta còn dùng thuật ngữ **thiếu oxy ngưng nghỉ**. Thiếu oxy tuần hoàn toàn thân xảy ra trong suy tim (chương 182) và phần lớn các bệnh tim (chương 29).

**Thiếu oxy đặc hiệu ở nội tạng** Tuần hoàn bị giảm sút ở một nội tạng gây ra thiếu oxy ngưng nghỉ cục bộ có thể do tắc nghẽn thực thể tại động mạch hay tĩnh mạch, hoặc do co thắt mạch. Co thắt mạch chỉ trên xảy ra trong hiện tượng Raynaud. Tuần hoàn giảm sút ở toàn bộ các chi trong suy tim hoặc sỏi giảm thể tích, do có phản xạ đồn máu về cho các nội tạng của thiết hìn cho sự sinh tồn. Khi bệnh tắc thường tồn động mạch xuất hiện, thi hậu quả sẽ là thiếu oxy do giảm lưu lượng máu và xanh tái. Thiếu oxy cục bộ cũng có thể do tắc tĩnh mạch gây xung huyết. Phù蜃 tăng khoảng cách để oxy tối được tế bào cũng có thể gây thiếu oxy cục bộ.

**Tăng nhu cầu oxy** Ngay cả khi oxy khuếch tán trong máu tối mạng hai mao quai phổi không bị cản trở và hemoglobin bình thường về chất và lượng,  $P_{O_2}$  trong máu tĩnh mạch (nghĩa là  $P_{O_2}$  trong mao quản và mô) vẫn có thể bị giảm nếu sự tiêu thụ oxy ở các mô lại cao hơn bình thường trong khi không tăng tương ứng thể tích tuần hoàn tính theo đơn vị thời gian. Tình trạng này gặp trong sốt hoặc cuồng nồng tuyển giáp ở người không có gia tăng bình thường cung lượng tim. Trong trường hợp này, tuần

hoàn được coi là thiếu hụt so với nhu cầu chuyển hóa.

Bình thường ra, bệnh cảnh lâm sàng của người thiếu oxy do tăng chuyển hóa có bản hoàn toàn không giống các trường hợp thiếu oxy khác: Da nóng đỏ, do tăng lượng máu qua da, với tác dụng làm thoát nhiệt đã sản sinh quá mức, và không có xanh tái.

Gắng sức là một ví dụ kinh điển của tăng nhu cầu oxy ở các mô. Sự gia tăng nhu cầu đó bình thường được đáp ứng nhờ các cơ chế sau đây: (1) Tăng cung lượng tim và thông khí, do đó tăng cung cấp cho các mô; (2) đổi máu ưu tiên cho các cơ hoạt động, kéo máu khỏi các cơ nghỉ ngơi (qua cơ chế thay đổi trả không các mạch tại các vùng tuần hoàn, hoặc trực tiếp và/hoặc qua phản xạ); (3) Tăng cường kéo oxy ra từ máu tuần hoàn, làm tăng độ chênh oxy giữa động mạch và tĩnh mạch; (4) giảm pH các mô và máu mao quản, nhờ đóilly được thêm oxy nữa từ hemoglobin. Nếu các cơ chế nói trên không đảm đương nổi thì sẽ có tình trạng thiếu oxy, đặc biệt ở các cơ hoạt động.

**Nhiễm độc CO** (Chương 171) Tình trạng này tương tự thiếu oxy do thiếu máu ở chỗ hemoglobin gắn với CO (carboxyhemoglobin) không còn khả năng vận chuyển oxy nữa. Hơn nữa, carboxyhemoglobin làm chuyển dịch đường cong phân ly hemoglobin sang trái, nên oxy chỉ có thể kéo ra được ở áp lực thấp mà thôi. Do có carboxyhemoglobin nên tương ứng với mọi mức độ làm giảm khả năng vận chuyển oxy cũng như vậy do thiếu máu đơn thuần làm giảm hemoglobin, nhiều độc CO gây ra thiếu oxy ở các mô trầm trọng hơn rất nhiều.

**Sử dụng oxy không đúng**: Cyanid (chương 171) và nhiều độc chất tương tự, gây ra một tình trạng nghịch thường là các mô không còn khả năng sử dụng oxy, dù  $P_{O_2}$  trong tĩnh mạch có xu hướng cao. Tình trạng này được gọi là thiếu oxy do nhiễm độc các mô. Cyanid gây ra thiếu oxy các mô do làm tắt liệt chức năng chuyển điện tử của men cytochrome c oxidase, nên men này không chuyển được các điện tử cho oxy nữa. Còn độc tố hạch hầu được coi là ức chế tổng hợp một loại cytochrome nên gây cản trở tiêu thụ oxy và sản sinh năng lượng ở các tế bào bị tổn thương.

**Tác dụng của thiếu oxy** Những thay đổi ở hệ thần kinh, nhất là các trung khu cao cấp là đặc biệt quan trọng. Thiếu oxy cấp gây ra rối loạn khả năng

suy xét, mất phối hợp vận động, và bệnh cảnh rất gần với cơn nhiễm độc rượu cấp. Nếu thiếu oxy kéo dài, các triệu chứng bao gồm miosis miosis, ngủ gà, không tiếp xúc, không chú ý, phản ứng chậm, và giảm khả năng lao động. Khi thiếu oxy nặng hơn nữa, các trung khu của thần não đều bị ảnh hưởng, và tử vong thường do suy hô hấp. Khi áp lực riêng phần của oxy bị giảm, sức cản của tuần hoàn não giảm và lưu lượng tuần hoàn não tăng, tình trạng thiếu oxy được giảm đi. Một khác khai  $P_{O_2}$  động mạch giảm và có tăng không khí ở phổi, giảm  $P_{CO_2}$ , thì sức cản của tuần hoàn não tăng, lưu lượng máu giảm và tình trạng thiếu oxy lại nặng thêm. So sánh với não, tuy sống về mặt phát sinh chủng loại già hơn, và thần kinh ngoại biên lại tương đối ít nhạy cảm với thiếu oxy. Thiếu oxy cũng gây ra co thắt động mạch phổi, làm lặp cho việc đưa máu ra khỏi vùng kém thông khí để tới vùng thông khí tốt hơn. Tuy nhiên, co thắt động mạch phổi có điều bất lợi là làm tăng sức cản tuần hoàn phổi, làm tăng gánh thắt phổi.

Các chức năng tế bào bị rối loạn một cách phức tạp do ảnh hưởng chuyển hóa của thiếu oxy cấp nặng. Ở gan và các cơ, sự hóa giáng các chất dinh dưỡng chính như carbohydrate, bình thường ra theo đường yếm khí (nghĩa là không có oxy hóa) để sản xuất ra acid pyruvic. Vậy mà sự hóa giáng các pyruvate lại cần oxy, nên khi thiếu oxy, sẽ càng có nhiều pyruvate chuyển thành acid lactic, một chất không hóa giáng được nữa (chương 328). Do đó, lactat tăng trong máu, bicarbonat giảm và có toàn máu. Như vậy, toàn bộ năng lượng có do hóa giáng các chất dinh dưỡng sẽ bị giảm sút đáng kể, và năng lượng cần cho tái tổng hợp các hợp chất phosphat giữ năng lượng sẽ không đủ, từ đó có sự rối loạn phức tạp của chức năng tế bào.

Phản ứng các đáp ứng có ích của hô hấp với thiếu oxy là từ các tế bào nhạy cảm hóa học ở các tiểu thể động mạch cảnh và động mạch chủ, tuy bên thân khu hô hấp cũng có thể bị tình trạng thiếu oxy kích thích. Kết quả của phản ứng là tăng không khí, mất  $CO_2$ , và kiềm hóa hô hấp. Một khác, do có nhiều acid lactic khuếch tán từ các mô vào máu, nên lại có xu hướng toàn máu chuyển hóa. Trong cả hai trường hợp kể trên, tổng lượng bicarbonat, nghĩa là khả năng kết hợp  $CO_2$ , có xu hướng hạ thấp. Oxy giảm trong mô sẽ gây giãn mạch cục bộ và trong thiếu oxy toàn thể sẽ có giãn mạch toàn

thân, làm tăng cung lượng tim (hình 282-5). Ở những người đã có bệnh tim từ trước, đặc biệt là bệnh động mạch vành, sự phối hợp giữa thiếu oxy và tăng nhu cầu của các mô ngoại biên đối với cung lượng tim, có thể làm suy tim nhanh. Thiếu oxy kéo dài hoặc trầm trọng cũng có thể gây rối loạn chức năng gan và thận.

Một trong những cơ chế quan trọng để bù trừ tình trạng thiếu oxy kéo dài là tăng lượng hemoglobin máu (hình 283-5). Đó không phải là do tủy xương được kích thích trực tiếp, mà là do tác dụng của erythropoietin, một chất có nguyên ủy ở thận. Nồng độ erythropoietin tăng lên do thiếu oxy, và người ta thấy chất này được điều chỉnh bởi sự cân bằng giữa cung cấp oxy và nhu cầu của các mô.

#### DA HỒNG CẦU (Xem thêm chương 336)

Thuật ngữ da hồng cầu có nghĩa là tình trạng tăng trên mức bình thường số lượng hồng cầu trong máu tuần hoàn, việc tăng này thường không phải bao giờ cũng được coi là kết hợp với tăng phối hợp về số lượng hemoglobin và về khối lượng của nó trong các hồng cầu, tăng hồng cầu có thể hoặc không phối hợp với tăng về tổng số hồng cầu trong máu. Điều quan trọng là cần phân biệt giữa da hồng cầu tuyệt đối (tăng tổng số hồng cầu) với da hồng cầu trong đối loại này xảy ra khi máu huyết tương, nồng độ hồng cầu trở nên cao hơn bình thường trong máu tuần hoàn. Điều này có thể là hậu quả của việc thu lượng dịch vào cơ thể giảm bất thường, do cơ thể bị mất nhiều dịch như gặp khí nôn kéo dài, tiêu chảy nặng, tháo mồ hôi hoặc nhiễm toàn (chương 44).

Vì thuật ngữ da hồng cầu được dùng rộng rãi để hiểu mọi loại tăng về số lượng hồng cầu nên các thuật ngữ tăng hồng cầu thứ phát (*Erythrocytosis*) và tăng hồng cầu vô căn (*Erythremia*) được coi là hai thể của da hồng cầu tuyệt đối. Tăng hồng cầu thứ phát chỉ da hồng cầu tuyệt đối xảy ra để đáp ứng lại một số kích thích nhất định đã biết. Tăng hồng cầu vô căn có nghĩa là một bệnh không rõ căn nguyên (chương 336). Một cách chẩn đoán phân biệt tăng hồng cầu thứ phát cần bắt đầu bằng xem xét các cơ thể của nó (hình 27-2). Tăng hồng cầu thứ phát phát sinh như một biến chứng của nhiều yếu tố và là một đáp ứng sinh lý đối với các tình trạng cổ giãn oxy mà, dì lên độ cao lớn hơn dẫn đến sự bão hòa không đủ oxy của máu động mạch và kích thích tạo ra nhiều hồng cầu hơn, sự bão hòa

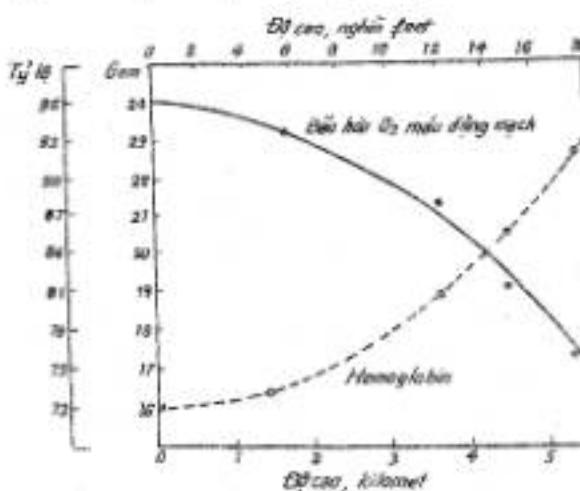
oxy chủ không phải áp lực oxy biểu hiện như một yếu tố quyết định quan trọng của đáp ứng tạo hồng cầu đối với giảm oxy mõ man tính (hình 27-1). Bệnh lý có thể bắt đầu không đột ngột sau vài năm sống ở độ cao lớn, dẫn đến phát sinh một tình trạng gọi là *bệnh mõ cao man tính* hay *bệnh Monge*. Các biểu hiện nổi bật là máu đỏ ửng ròi chuyển thành xanh tim khi gắng sức nhẹ, uể oải tinh thần, mệt mỏi và đau đầu. Thường bị các biểu hiện này vào khoảng bốn năm chục ngày sau. Khi trở về độ cao ngang mức nước biển, các triệu chứng hết ngay. Việc ròi nũi cao cũng gây một số phản ứng bù trừ để làm tăng việc tích oxy từ mõ. Điều này gồm tăng thông khí, nó làm giảm bằng định oxy giữa môi trường và không khí trong phế quản phổi, giảm khả năng lan tỏa và tăng cung lượng tim.

Bất cứ bệnh phổi mõ man tính nào gây giảm oxy mõ đều có thể dẫn đến tăng hồng cầu thủ phát. Độ nhớt tăng thủ phát của máu trong da hồng cầu làm tăng áp lực động mạch phổi và kết hợp với tăng trớ kháng mạch máu phổi do giảm oxy mõ gây nên, lại càng làm tăng áp lực thất phải dẫn đến phát sinh hay làm nặng thêm tim phổi (chương 262).

Các *điều kiện hô hấp bất thường* có ở những người béo phì có thể gây giảm thông khí phế nang và hậu quả là không bao hòa máu động mạch, gây tăng hồng cầu thủ phát, tăng carbonic và tình trạng buồn ngủ (hội chứng Pickwickian) (chương 286). Hội chứng này ít gặp hơn ở người không béo phì (hội chứng

ngừng thở khi ngủ), ở họ giảm độ nhạy cảm của trung tâm hô hấp với CO<sub>2</sub> có thể đóng một vai trò nhất định (chương 286).

Sự nổi thông máu một phần từ vòng tuần hoàn nhỏ như trong *bệnh tim bẩm sinh* là những nguyên nhân chủ yếu gây tăng hồng cầu thủ phát do bất thường ở tim hay phổi. Hồng cầu cao tới 13 triệu trên một milimet khối, khi đó hồng cầu chỉ có thể nhỏ hơn bình thường, như thấy trong các trường hợp này thể tích của hồng cầu nguyên vẹn thậm chí cao tới 86 ml/dl. Do phát sinh da hồng cầu nên có nguy cơ tăng lên độ nhớt của máu, tăng cao nhất bắt đầu khi thể tích hồng cầu nguyên vẹn đạt tới 65 đến 70%. Khuyết tật thường gặp nhất gây da hồng lấp kieu này là từ chứng Falot (tắc đường ra từ thận phải và khuyết tật vách liên thất). Các tình trạng khác gồm chuyển vị các động mạch lớn, tịt van bả lá và còn ống nối động mạch (chương 256). Da hồng cầu trong *bệnh tim bẩm sinh* gây tim tái có thể dẫn đến huyết khối đột ngột ở bất cứ chỗ nào, kể cả hệ TKTU. Nó có thể kết hợp với nhiều khuyết tật về động máu, bao gồm cả giảm fibrinogen và co rút prothrombin cũng như giảm tiểu cầu, việc làm bớt đi tình trạng giảm thể tích hồng cầu đôi khi làm cho những bệnh nhân có hematocrit cực cao (bằng cách bộc lộ tĩnh mạch và truyền lại huyết tương) nhưng phải chậm và rất thận trọng. Nhờ làm giảm bớt độ nhớt của máu mà chỉ thiện được dòng máu.



Hình 27-1. Mối liên hệ giữa độ bão hòa oxy máu động mạch (%) và hàm lượng hemoglobin (gam/deciliter) ở nam giới khỏe mạnh ở các độ cao khác nhau.

### Bảng 27-2. Chẩn đoán phân biệt tăng hồng cầu thứ phát.

- I. Tăng sinh hồng cầu tự phát ( $\downarrow EP^*$ ): da hồng cầu thứ phát.
  - II. Tăng sinh hồng cầu thứ phát.
    - A. Tăng EP tự phát hay không hợp lý
      1. Tân sản
      2. Tồn thương thận
      3. Tăng hồng cầu già dinh (di truyền từ thận lện)
    - B. Tăng EP thứ phát
      1. Giảm oxy mõ ( $\downarrow PO_2$  động mạch)
        - a) Độ cao lớn
        - b) Giảm thông khí phế nang
        - c) Bệnh phổi
        - d) Nối thông tim phổi sang trái
      2. Chất nồng của hemoglobin không bình thường ( $PO_2$  động mạch bình thường)
        - a) Các dạng ái lực cao (di truyền từ thận trội)
        - b) Methemoglobin - huyết bẩm sinh
        - c) Carboxyhemoglobin (hít phải)
    - C. Kích thích nội tiết tạo hồng cầu
      1. Hội chứng Cushing.

\* EP = Erythropoietin.

Việc sử dụng quá mức các dẫn chất của nhựa thận và các dạng ngô đúc khác tạo ra các sắc tố hemoglobin bất thường như methemoglobin và sulfhemoglobin (chương 330) cũng có thể gây tăng hồng cầu thứ phát, việc lưu hành một số hemoglobin bất thường cần trả phí hợp với oxy và cản trở sự bão hòa oxy mõ sẽ kích thích sản xuất ra erythropoietin và tăng hồng cầu thứ phát mà không đi kèm với tăng bạch cầu hay tăng tiểu cầu (chương 330).

Tăng hồng cầu còn thấy trong hội chứng Cushing (chương 112) và có thể tạo ra do có một lượng lớn steroid vô thương thận. Đặc biệt tính vi là sự có mặt da hồng cầu kết hợp với các loại khối u khác nhau; chủ yếu có hai loại là dưới lều và thận. Các khối u hổ sau hộp sọ thường là khối u mạch máu

(hemangioblastoma). Các khối u thương thận gồm hypernephroma, adenoma và sarcoma. Các khối u khác kết hợp với da hồng cầu gồm u cơ tử cung và carcinoma gan. Còn có báo cáo da hồng cầu kết hợp với bệnh da u nang của thận và thận ở nước, tuy nhiên, chỉ một tỷ lệ nhỏ (0,3 đến 2,6%) các rối loạn bệnh lý khác nhau của thận đã nói ở trên là có liên quan với da hồng cầu, mức erythropoietin trong huyết tương thấy cao hơn ở một số bệnh nhân này. Hoạt động kích thích tạo hồng cầu thấy có trong chiết xuất từ khối u và dịch từ u nang thận và da hồng cầu mất đi sau khi cắt bỏ khối u liên quan.

Thuật ngữ tăng hồng cầu thứ phát do stress dùng đối với da hồng cầu thính thường thấy ở người lớn việc quá nồng nhẹ với tình trạng lo lắng, họ có vẻ đỡ ống nhưng không có các dấu hiệu đặc trưng của tăng hồng cầu vô căn - tức là không có lách to hoặc tăng bạch cầu với các tế bào non. Ở những người này tổng số hồng cầu bình thường còn lượng huyết tương thấp hơn bình thường.

Chẩn đoán phân biệt da hồng cầu được bàn luận ở chương 336, tuy vậy cũng nên chỉ ra rằng da hồng cầu thứ phát kèm giảm oxy mõ,  $PO_2$  động mạch giảm. Mức erythropoietin tăng trong khi mức alkaline phosphat bạch cầu, vitamin B12 trong máu, tiểu cầu, tổng số bạch cầu và các số liệu khác đều bình thường còn gan và lách không to ra, ở tuy xương chỉ thấy tăng sản dạng hồng cầu.

Trong da hồng cầu thứ phát, mức erythropoietin bình thường hoặc giảm còn alkaline phosphat bạch cầu và mức vitamin B12, số tiểu cầu và tổng số bạch cầu là bình thường, thường có to gan lách; ở tuy xương thấy tăng sản mọi yếu tố.

## 28. PHÙ NÈ

Phù được định nghĩa là tăng thành phần ngoại mạch (kE) của thể tích dịch ngoại mạch, có thể tăng nhiều lần trước khi được nhận biết. Do vậy, thường tăng trọng lượng nhiều kilogram trước khi xuất hiện phù,

và mất đi một trọng lượng không thường bằng thuốc lợi tiểu ở một người bệnh phù nhẹ trước khi đạt được "trọng lượng khô". **Cổ trường** (chương 39) và **trùi dịch màng phổi** là chỉ tình trạng tích quá nhiều dịch trong các khoang màng bụng và màng phổi, và được xem là các hình thái phù đặc biệt. **Phù toàn thân** là chỉ phù to, khắp cơ thể. Tuy thuộc căn nguyên và cơ chế của nó, phù có thể khu trú hoặc phân bố khắp người; có một hình thái phù mặt để nhận thấy nhất là vùng quanh hố mắt, và là dễ bị một vết lõm trên da, biến tướng này gọi là "tổn" phù. Trong tình thái kín đáo hơn, có thể phát hiện phù due vào sự thè là vách lòi ống nghe để lại một vết lõm trên da của lồng ngực có thể tồn tại tối vài phút. Một trong các triệu chứng sớm người bệnh có thể nhận thấy là chiếc khăn deo ở ngón tay khít hon trước đây, hoặc khó di giãy, nhất là buổi sáng.

**BỆNH SINH** (Xem thêm chương 41) chứng một phần ba lượng nước toàn cơ thể được gởi lại trong khoang ngoại bào. Khoang này gồm có thể tích huyết tương và mô kẽ. Trong các điều kiện bình thường, thể tích huyết tương chiếm chứng 25 phần trăm khoang ngoại bào và phần còn lại là dịch kẽ. Các lực điều hòa sự phân bổ dịch giữa hai bộ phận này của khoang ngoại bào thường được quy về các lực Starling (chương 26), trong các thuật ngữ riêng quát thì áp lực thủy tĩnh bên trong hệ huyết quản và áp lực thẩm thấu dạng keo có chiều hướng tạo ra sự chuyển vận từ huyết quản ra khoang ngoại huyết quản. Ngược lại, áp lực thẩm thấu dạng keo mà protein huyết tương có góp phần, và áp lực thủy tĩnh bên trong dịch kẽ, được gọi là áp lực mô nеба, tạo ra sự chuyển vận của dịch vào trong khoang lồng mạch. Một hệ quả của các lực này là có một luồng chuyển vận nước và các chất hòa tan từ khoang lồng mạch tại điểm tận cùng tiêu động mạch của các vi quản. Dịch được trả lại từ khoang kẽ vào trong hệ lồng mạch bằng con đường các bạch mạch, và trừ phi các kênh này tắc nghẽn, còn thì lưu lượng bạch mạch có chiều hướng gia tăng nếu có sự chuyển vận dịch từ khoang lồng mạch sang mô kẽ. Các lực này thường cần bằng nhau thành thử tồn tại một trạng thái vững chắc về kích thước của các khoang

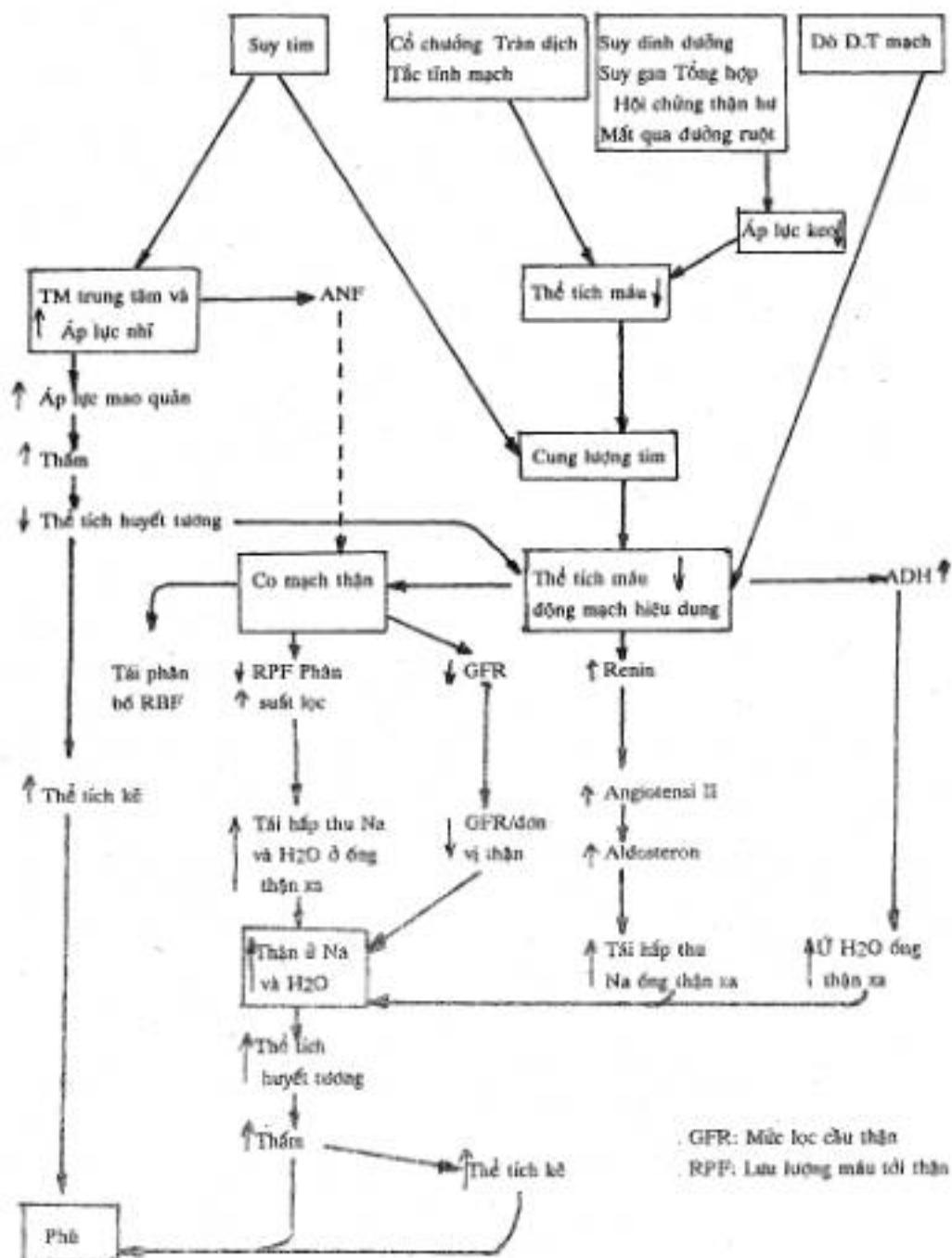
lồng mạch và mô kẽ, và do vậy giữa hai khoang có sự trao đổi rộng rãi. Tuy vậy, nếu một trong các lực này bị suy biến đáng kể thi sẽ xuất hiện một sự chuyển vận dịch từ một bộ phận của khoang ngoại bào sang bộ phận kia.

Tăng áp lực mao quản có thể do tăng áp lực tĩnh mạch vì tắc cục bộ trên đường dẫn lưu tĩnh mạch, vì suy tim xung huyết, hoặc ít khi chỉ vì đơn thuần tăng thể tích lồng mạch do việc truyền dịch với thể tích lớn và với một tốc độ vượt quá năng lực bài xuất của thận. Áp lực thẩm thấu dạng keo của huyết tương có thể giảm do bất cứ yếu tố nào khả dĩ làm giảm albumin máu, như suy dinh dưỡng, bệnh gan, mất protein qua nước tiểu hoặc mất vào đường dạ dày - ruột hoặc một tình trạng dị hóa nghiêm trọng.

Phù cũng có thể do thương tổn nội mô mao quản, nó làm tăng tĩnh thẩm và để cho dịch chia nhiều protein hơn hình thường di chuyển sang mô kẽ. Thương tổn thành mao quản có thể do các tác nhân hóa học, vi khuẩn, nhiệt hoặc cơ học. Tăng tĩnh thẩm vào mao quản cũng có thể là hậu quả của một phản ứng quá mẫn và mang tính đặc trưng là thương tổn miễn dịch. Ngoài ta cho rằng thương tổn nội mô mao quản có trách nhiệm gây phù do viêm, là phù không dễ bị lõm, thường cục bộ, và có kèm các dấu hiệu viêm khác đó, nóng và đau.

Muốn đưa ra một giả thuyết về sinh lý bệnh học của một trạng thái phù, thì điều quan trọng là phải phân biệt được những sự kiện nền phác, như tắc tĩnh mạch hoặc bạch mạch, giảm cung lượng tim, giảm albumin - máu, ứ dịch trong các khoang như khoang màng bụng chẳng hạn, hoặc tăng tĩnh thẩm mao quản với các hậu quả như phát có thể dự đoán được gồm ứ nước và muối của thận. Có những tình huống trong đó một thế cân bằng dương tĩnh không bình thường của muối và nước thực ra có thể là rối loạn tiền phát. Trong các trường hợp này, phù có thể là một biểu hiện thứ phát của tăng toàn thân trong thể tích dịch ngoại bào. Những trường hợp đặc biệt này thường có liên quan đến các điều kiện mà điểm đặc trưng là giảm cấp diễn chức năng thận, chẳng hạn như hoại tử ống thận cấp hoặc viêm cầu thận cấp (hình 28-1).

Hình 28.1. Trình tự các sự kiện dẫn tới hình thành và ứ muối và mức xuất hiện phổi ANF, yếu tố bài niệu mочи mоки ----- ức chế co mạch thận



RPF: Lực lượng mìn tối thiểu

Dễ riêng các trường hợp nói trên, có thể dễ xuất một giả thuyết mặc dù không đầy đủ, song vẫn làm tăng thêm hiểu biết các sự kiện, và tăng thêm nhận thức về sinh lý bệnh học. Tiêu đề cơ bản là rối loạn tiền phát liên quan đến một hoặc nhiều suy biến trong các lực Starling thành thử có một sự chuyển vận thực sự dịch từ khoang lồng mạch vào mô kẽ hoặc vào "khoang thủ bộ" hoặc từ khu vực động mạch của khoang lồng mạch vào các buồng tim hoặc vào chính tuẫn hoàn sinh mạch. *Theo tích máu động mạch hiệu dụng*, một thông số còn chưa được xác định rõ, về sức chứa đầy máu của bộ động mạch, bị giảm thiểu, và là một hậu quả của một loạt các đáp ứng sinh lý nhằm phục hồi lại mức bình thường, đã được huy động. Nhận tố chủ chốt của các đáp ứng này là ú thâm một lượng muối, do đó ú thâm nước, nên trong nhiều trường hợp, sự thay đổi này vẫn chưa được thiểu hụt thể tích máu động mạch hiệu dụng; hiện tượng này thường diễn ra mà không có biểu hiện phòe. Tuy vậy, nếu ú nước và muối không đủ hồi phục và duy trì thể tích máu động mạch hiệu dụng, thì kích thích không bị tiêu tan, muối và nước tiếp tục ú lại và phủ xuất hiện. Trình tự các sự kiện này diễn ra trong trường hợp mất nước và xuất huyết. Mặc dù trong các trường hợp này có sự giảm thiểu thể tích máu động mạch hữu hiệu và sự hoạt hóa toàn bộ trình tự các sự kiện được trình bày bên phải hình 28.1, gồm giảm bài xuất muối và nước, song phủ vẫn không xuất hiện vì cân bằng thực sự muối và nước là âm tính. Trong phần lớn các điều kiện dẫn tới phòe, các cơ chế có trách nhiệm duy trì một độ thẩm thấu hữu hiệu bình thường trong các dịch có thể tác động có hiệu quả thành thử trình trạng ú muối gây ra cảm giác khát và làm tiết hormone chống bài niệu, mà hormone này, đến lượt nó, khiến người bệnh chỉ ăn vào và giữ lại chúng 1 lít nước cho mỗi 140 mmol Natri được giữ lại; tương tự, các biện pháp khử đói làm mất đi natri vào nước tiểu như dùng các thuốc lợi tiểu chảng hạn, thường kéo theo mất một thể tích tương đương khởi cơ thể.

Giảm cung lượng tim, bất luận lý do gì, đều có kèm giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu cũng như giảm lưu lượng máu ở thận và tăng phân suất lọc, ví dụ tỉ số mức lọc cầu thận và lưu lượng huyết tương thận - Trong suy tim nặng, lưu lượng máu tái vỏ ngoài của thận đặc biệt giảm nhưng giảm ít hơn tại các vùng gần trung tâm của thận và có tình trạng giảm mức lọc cầu thận. Hiện tượng co các mạch

này của vỏ thận đóng một vai trò quan trọng trong ú muối và nước và trong sự hình thành phù ở suy tim. Ở các giai đoạn khác nhau của suy tim, sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm hoặc của hệ renin-angiotensin có trách nhiệm làm co mạch thận. Sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm có thể bị đối kháng lại nếu dùng các thuốc phong bế các thụ thể tiết adrenalin - alpha, một phát hiện chỉ ra rằng sức co mạch thận tăng lên trong suy tim thông qua vai trò trung gian, it ra là một phần, của kích thích giao cảm. Lưu lượng máu tăng lên ở thận và gây bài niệu mạnh bằng các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin chỉ ra sự dinh lu của hệ renin-angiotensin vào cơ chế ú muối và nước trong suy tim.

Tăng tái hấp thu dịch lọc cầu thận tại ống thận đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế ú muối và nước trong suy tim. Tuy vậy, vị trí đích thực có định lu tại ống thận, quai Henle, và các ống góp thì chưa rõ, kể cả cơ chế có trách nhiệm cũng chưa được xác định. Các suy biến huyết động bên trong thận tỏ ra có một vai trò có ý nghĩa. Suy tim, bằng cách làm tăng eo thắt tiểu động mạch thận, sẽ làm giảm áp lực thủy tĩnh và làm tăng áp lực thẩm thấu dạng keo trong các mao quản quanh ống thận, do vậy làm tăng tái hấp thu muối và nước trong ống thận giàn. Sự phân bố lưu lượng máu trong thận nói trên đặc trưng của suy tim có trách nhiệm làm tăng tái hấp thu natri tại phần lén của quai Henle.

Ngoài ra, lưu lượng máu tái thận giảm, đặc trưng của các trạng thái có giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu, được các tế bào giàn cầu thận chuyển thành một tín hiệu làm tăng giải phóng renin (chương 325). Bản chất đặc hiệu của tín hiệu là phức tạp. Một yếu tố lôi kéo cơ chế thu thắt áp suất, trong đó mức tái thận giảm khiến các tiểu động mạch thận nhận máu không đầy đủ và các tế bào giàn cầu thận đỡ căng ra, một tín hiệu tạo ra hoặc giải phóng renin, hoặc cả hai. Một cơ chế thứ hai lôi kéo macula densa<sup>(\*)</sup>, do một hậu quả giảm lọc cầu thận nên lượng natri tái được ống thận xả thấy giảm đi. Sự thay đổi này được macula densa cảm nhận, theo một cách nào đó không rõ sẽ báo hiệu các tế bào giàn

(\*) Một vùng đặc chúa nhiều tế bào có nhân nằm trong ống thận và cấu quẩn cần và kết hợp chặt chẽ với một giới phẫu với các tế bào giàn ống thận của tiểu động mạch tái (theo Dorland - ND).

chú thận liên do tiết ra renin. Một cơ chế thứ ba liên quan đến hệ thần kinh giao cảm và các catecholamin lưu hành. Hoạt hóa các thụ thể tiết adrealin beta trong các tế bào gần cầu thận sẽ kích thích giải phóng renin. Cả ba cơ chế này thường tác động nhịp nhàng với nhau.

Renin, một enzym có một trọng lượng phân tử chừng 40.000, tác động trên cơ chất của nó, angiotensinogen, một alpha 2 globulin được gan tổng hợp để giải phóng angiotensin I, một decapeptit được hóa giáng thành angiotensin II, một octapeptit có các thuộc tính gây co mạch. Sự sản xuất angiotensin II bên trong thận có thể góp phần vào co mạch thận và vào việc giữ muối và nước trong suy tim. Angiotensin II còn đi vào tuần hoàn và kích thích việc sản xuất ra aldosterone bởi vùng quản cầu của vỏ thượng thận. Ở người bệnh suy tim, không những tăng tiết aldosterone mà thời gian bán hủy sinh học của aldosterone còn kéo dài nữa, và làm tăng nồng độ hormone này trong huyết tương. Nếu giảm lưu lượng máu tới gan, nhất là trong tập luyện, do giảm cung lượng tim, có trách nhiệm làm giảm di hóa aldosterone trong gan.

Mặc dù lượng aldosterone được chế tiết gia tăng trong suy tim và trong các tình trạng phù khác, và mặc dù việc spironolacton ức chế tác dụng của aldosterone khiến tăng bài niệu vừa phải trong các trạng thái phù, song nồng độ aldosterone gia tăng (hoặc các corticoid khoáng khác) không phải bao giờ cũng khiến phù tăng lên như bằng chứng là thiếu giữ nước đáng kể trong phần lớn các trường hợp suy nồng aldosterone tiên phát (chương 325). Hơn nữa mặc dù các đối tượng bình thường có giữ phân não muối và nước dưới ảnh hưởng tác dụng của corticoid khoáng như deoxycorticosterone acetate hoặc fludrocortisone chẳng hạn, song sự tích tụ đó là từ giới hạn mặc dù vẫn tiếp tục dùng steroid và tiếp tục đưa muối và nước vào. Sở dĩ người bình thường không tích lũy nhiều dịch có lẽ là vì có già tăng mức lọc của cầu thận, vì các ảnh hưởng huyết động khác và quan trọng nhất là tăng thể tích lâm già tăng bài tiết muối, sự già tăng này không tùy thuộc lượng natri đã được lọc, ví dụ thông qua tác dụng của các chất bài niệu natri. Vai trò aldosterone trong sự tích lũy dịch ở người phù có thể là quan trọng hơn vì những người bệnh này không có năng lực sửa chữa thiếu hụt trong thể tích máu động mạch hữu hiệu. Cũng nhì và / hoặc một lượng natri làm phóng thích

vào tuần hoàn yếu tố bài niệu natri của nhí (ANF: atrial natriuretic factor), một da peptid có phân suất hoạt tính chia 21 đến 23 acid amin; một tiền thân của ANF có trọng lượng phân tử cao được chứa trong các hạt chế tiết bên trong các tế bào cơ của nhí. Sự phóng thích ANF gây ra (1) bài xuất natri và nước bằng cách tăng mức lọc cầu thận và ức chế giải phóng renin và aldosterone; và (2) giãn tiểu động mạch và tĩnh mạch. Do vậy, ANF có năng lực chống lại ứ muối và tăng áp suất động mạch mà нет đặc trưng là tăng thể tích máu. Cũng có bằng chứng nào đây về sự tồn tại một yếu tố bài niệu natri khác hẳn, một chất có trọng lượng phân tử thấp được hoạt hóa hoặc giải phóng như là hậu quả của hành trưởng dịch ngoài tế bào và gây bài niệu natri bằng cách ức chế tái hấp thu natri ở ống thận thông qua men  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase ức chế nhạy cảm ouabain. Vai trò yếu tố này và ANF trong điều kiện bình thường và sinh lý bệnh cần được làm sáng tỏ.

**Tắc tĩnh mạch và dẫn lưu bạch mạch của một chi** Trong điều kiện này, áp lực thủy tĩnh trong giang mao quanh phía trên nốt tắc tăng lên thành thử có nhiều dịch hôi bình thường được chuyển từ lồng mạch sang khoang kẽ; là vì con đường thay thế (ví dụ các kênh bạch mạch) cũng bị tắc, biến cố này làm tăng thể tích mô kẽ của chi, ví dụ dịch ứ lại tại ngoại chi, ảnh hưởng đến thể tích máu của phần còn lại trong cơ thể, do vậy làm giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu và dẫn tới các hậu quả như được trình bày trên hình 28.1.

Là vì dịch tích lại trong mô kẽ của chi trong đó sự dẫn lưu tĩnh mạch và bạch mạch bị tắc nghẽn, nên áp lực của các mô tế bào tăng lên cho đến khi nó cân bằng lại những suy biến tiên phát trong các lực Starling, tối thiểu dịch không còn tích lại tại chi này nữa. Tại điểm này, sự tích dịch bổ sung sửa chữa thiếu hụt trong thể tích huyết tương, và yếu tố kích thích giữ thêm muối và nước biến mất. Hiệu quả thực sự là một già tăng thể tích mô kẽ, tại một khu vực và các đáp ứng thử phát sửa chữa thiếu hụt thể tích huyết tương mà biến cố tiên phát không thể sửa được. Cũng một trình tự như vậy diễn ra trong cổ chuỗi và tràn dịch màng phổi, trong đó dịch bị giữ lại hoặc tích lại trong khoang kẽ, làm tiêu kiệt thể tích nội mạch và đưa tới ứ muối và nước thử phát như đã được mô tả.

**Suy tim xung huyết** (xem thêm chương 182). Trong trường hợp này, việc đẩy máu khỏi các buồng

tim (tâm thu) bị giảm sút khiến máu ứ lại trong tim và tuần hoàn tĩnh mạch làm giảm bớt thể tích động mạch và cả một trình tự các biến cố mô tả ở trên sẽ diễn ra (hình 28.1). Trong nhiều trường hợp suy tim nhẹ một số giai nhô thể tích có thể sửa chữa thiếu hụt thể tích và thiết lập một trạng thái ổn định mới là vì, thông qua tác động của định luật Starling của tim, tới một điểm nào đó, nếu gia tăng thể tích máu trong các buồng tim sẽ khiến tim buộc phải co bóp mạnh hơn do vậy làm tăng cung lượng tim (hình 18.1-4). Song, nếu suy tim nặng hơn, dịch ứ lại không thể sửa chữa được thiếu hụt trong thể tích máu động mạch hữu hiệu. Số gia thể tích ứ lại trong tuần hoàn tĩnh mạch và sự gia tăng áp lực thủy tĩnh nơi đó khiến phổi được hình thành. Phổi ở phổi (chương 26) làm giảm sút sự trao đổi khí và có thể gây ra thiếu oxy và làm cản trở hoạt động của tim sau đó.

Ngoài trình tự các diễn biến được trình bày bên tay phải hình 28.1, sức đẩy máu đi không đầy đủ của tim thất dẫn tới hậu quả làm tăng áp lực tim trưởng của thất. Nếu thất phải hoạt động kém thì sức đẩy máu tim thất không đầy đủ sẽ làm tăng thể tích và áp lực tim trưởng của thất phải; và một hậu quả là các áp lực trong hệ tĩnh mạch và mao mạch cũng gia tăng, do đó làm tăng dịch thẩm vào mõi kẽ và có thể đúng là khiến phổi ngoại vi tăng lên. Áp lực tĩnh mạch toàn thân tăng được truyền tới ống ngực với hậu quả làm giảm dần lưu bạch mạch, sau đó phù tăng lên. Nếu thất trái hoạt động kém thì áp lực tĩnh mạch phổi và áp lực các mao mạch tăng trong một số trường hợp dẫn tới phổi (chương 26) là vì tăng áp lực động mạch phổi; diễn biến này, đến lượt nó làm cản trở sức đẩy máu đi của thất phải thi tâm thu khiến già tăng áp lực tim trưởng của thất phải và tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm và tĩnh mạch toàn thân, và chắc chắn là làm tăng phù nề toàn thân.

**Hội chứng thận hư và các trạng thái giảm albumin - huyết khác** (Xem hình chương 22.5). Suy biến tiền phát trong trạng thái này là giảm áp lực thẩm thấu động keo do mất protein so với qua nước tiểu. Sự thay đổi tạo ra một luồng dịch chảy vào mõi kẽ, làm giảm thể tích máu, và phát khởi cả một loạt các diễn biến như đã mô tả ở trên. Cũng với tình trạng giảm albumin - huyết nghiêm trọng, muối và nước được giữ lại không thể được giữ lại bên trong khoang lồng mạch và do vậy kích thích

giữ muối và nước không chịu rời. Một trình tự các sự kiện tương tự diễn ra trong các điều kiện khác dẫn tới giảm albumin - huyết nghiêm trọng gồm các trạng thái thiếu hụt dinh dưỡng nặng, bệnh ruột non làm mất protein, giảm albumin - huyết bẩm sinh và bệnh xơ gan mạn, nặng.

**Xơ gan** (Xem thêm các chương 39 và 249). Thể tích máu toàn phần trong bệnh xơ gan thường tăng nếu có kèm một bộ các nhánh tĩnh mạch gốc giãn ra và rải nhiều các lỗ rò nhỏ động - tĩnh mạch. Mức ruồi máu hữu hiệu toàn thân, thể tích máu động mạch hữu hiệu, và thể tích máu bên trong lồng ngực thể hiện bị giảm sút, có thể là một hậu quả của sự thông máu qua các lỗ rò này, cũng như từ tăng áp lực tĩnh mạch của và tắc nghẽn đường dẫn lưu bạch mạch trong gan. Những suy biến này thường là biến chứng do giảm albumin huyết thanh làm giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu, thậm chí về sau còn dẫn tới hoạt hóa hệ renin- angiotensin - aldosteron và các cơ chế giữ muối và nước khác. Khởi đầu, lượng dịch thừa ở mõi kẽ thường chỉ khu trú dâng sau hệ tĩnh mạch cửa tụng huyết và các bạch mạch gan bị tắc nghẽn, nghĩa là trong khoang màng bụng. Ở giai đoạn sau của bệnh, nhất là khi có giảm albumin- huyết thì phổi ngoại vi cũng có thể bộc lộ rõ.

**Phụ nữ cần** Hội chứng này, hầu như chỉ xuất hiện ở phụ nữ, thường có các triệu chứng ngoại về nhân cách, được đặc trưng bởi những đợt phì mang tính chu kỳ, thường có kèm chuỗi bụng. Trọng lượng ban ngày thấy thay đổi khá rõ đến nỗi người bệnh có thể tăng thêm nhiều pound<sup>\*</sup> sau khi dùng hàng giờ. Những thay đổi trọng lượng ban ngày đáng kể như vậy gọi là một tình trạng già tăng tính thẩm mao mạch thể hiện giật động về mức độ và trầm trọng thêm khi trời nóng. Sự thay đổi này xuất hiện nhiều nhất ở phụ nữ, rõ nhất trong thời kỳ trước hành kinh và có thể giảm đi nhờ dùng progesteron, gọi ra rằng rối loạn này có thể là một tác dụng của hormone lén tình thẩm của các huyết quản khiến thể tích huyết rò rỉ vào khoang kẽ ở tư thế đứng, làm co thể tích huyết tương với hậu quả ứ nước và muối.

Việc điều trị phụ nữ cần mang tính chu kỳ bao gồm ăn nhẹ, giáo dục việc nghỉ ngơi ở tư thế nằm nhiều giờ mỗi ngày, mang quần nịt trước khi dậy buổi sáng

(\* ) Pound: đơn vị trọng lượng Anh, trong đường chặng 450g.

và thử tìm hiểu bắt cử một vấn đề cảm xúc nào. Nếu người bệnh không đáp ứng với các biện pháp đơn giản thì nên cho dùng captopril, thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, progesteron, bromocriptin - chất đối kháng thụ thể dopamin - và dextroamphetamine - một amin giống giao cảm. Các thuốc lợi tiểu lọc đều dùng có lợi song có thể mất hiệu lực nếu cù tiếp tục dùng do vậy nên để đặt, nếu không muốn nói là không nên dùng.

**CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT** Trên nguyên tắc, chẩn đoán phân biệt phù cục bộ với phù toàn thân. Đại đa số người bệnh phù toàn thân đáng kể không do viêm đều mắc bệnh nặng về tim, thận, gan hoặc suy dinh dưỡng. Do vậy, việc chẩn đoán phân biệt phù toàn thân phải nhắm loại trừ các bệnh nói trên.

**Fù cục bộ** Phù bắt nguồn từ viêm hay tăng tinh mím cảm thường dễ nhận biết. Phù cục bộ do tắc tĩnh mạch hoặc bạch mạch có thể do viêm tắc tĩnh mạch, viêm bạch mạch mạn tính, cắt bỏ các hạch lympho cấp vùng, bệnh giun chỉ, v.v... Phù bạch mạch đặc biệt là rất dai dẳng, là vì hạn chế lưu thông bạch mạch làm tăng nồng độ protein trong dịch mỏ kẽ, một tình huống làm cản trở nghiêm trọng việc giải thoát dịch ứ đọng.

**Phù trong suy tim** Bằng chứng của bệnh tim, tiêu hiện bằng tim to, nhịp ngựa phi đồng thời có triệu chứng suy tim như khó thở, rau ở dây phổi, căng tĩnh mạch và gan to, thường là chỉ cần phải thăm khám lâm sàng để biết sinh bệnh học của phù do suy tim. Có thể tiến hành các thử nghiệm như chụp tim vang đỏ tim và chụp động mạch có dùng chất phóng xạ để xác định chẩn đoán suy tim (xem thêm các chương 179 và 182).

**Phù trong hội chứng thận hư**. Dài ra protein hoại ( $> 3,5\text{g/ngày}$ ), giảm nồng albumin - máu và trong một số trường hợp có cả tăng cholesterol - máu. Hội chứng này có thể xuất hiện trong tiến trình của đủ loại các bệnh thận, gồm viêm cầu thận, xơ cầu thận, dài thảo đường, và các phản ứng quá mẫn. Có thể hoặc không thể lâm sàng tỏ một tiền sử bệnh thận trước đó (chương 223).

**Phù trong viêm cầu thận cấp**. Đặc trưng của phù xuất hiện trong các giai đoạn cấp diễn của viêm cầu thận là có kèm dài - máu, protein - niệu, và tăng huyết áp. Mặc dù có một số bằng chứng hậu thuẫn cho quan điểm cho rằng ứ dịch là do tăng tinh thâm mao mạch, song trong phần lớn các trường

hợp, phù trong bệnh này là vì ứ nguyên phát muối và nước do thận vi lý do thiếu năng thận. Trường hợp này khác suy tim ở chỗ nét đặc trưng của nó là cung lượng tim tăng hoặc bình thường, thời gian tuần hoàn bình thường hoặc giảm, hematocrit giảm và sự khác biệt về nồng độ oxy trong máu tĩnh mạch có pha trộn máu động mạch ở mức bình thường. Người bệnh thường có biểu hiện ứ huyết ở phổi trên hình ảnh chụp X-quang lòng ngực trước khi gan to có ý nghĩa và không có khó thở nằm (xem thêm chương 223).

**Phù trong xe gan** Cổ trường và bằng chứng của bệnh gan (các kênh tĩnh mạch hàng héo vàng da và u mạch hình mang nhện) là những nét đặc trưng của phù do nguồn gốc gan. Cổ trường thường điều trị không có hiệu quả là vì dịch tích tụ lại là hậu quả của một tổ hợp tắc nghẽn lưu thông bạch mạch gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa với giảm albumin - máu. Phù còn có thể xuất hiện tại các bộ phận khác ở những bệnh nhân này vì giảm albumin - máu. Hơn nữa, lượng dịch cổ trường đáng kể có thể làm tăng áp lực trong khoang bụng gây cản trở tuần hoàn tĩnh mạch từ các chi dưới, do vậy nó có chiều hướng gây phù tại các vùng này (xem thêm chương 249).

**Phù nguồn gốc dinh dưỡng** Một chế độ ăn không đầy đủ trong một thời gian dài có thể làm giảm albumin - máu và gây phù, phù càng nặng nếu là bệnh tim do thiếu vitamin B<sub>1</sub>, trong trường hợp này có vô vận đồ động - tĩnh mạch ngoại vi khiến mức tuổi máu toàn thân bị giảm thiểu và giảm cả thể tích máu động mạch hữu hiệu, do vậy làm tăng quá trình phù (chương 193). Phù thấy rõ hơn khi những người đói khổ được cung cấp một chế độ ăn đầy đủ. Bữa ăn đầy đủ có thể cung cấp muối nhiều hơn nên sau đó muối được giữ lại cùng với nước. Ngoài giảm albumin - máu, hạ kali - máu và thiếu hụt năng lượng có thể liên quan đến phù do nhịp đập.

**Phù do các nguyên nhân khác** Các nguyên nhân này gồm giảm nồng tuyến giáp trong đó phì niêm, thể diến hình, có thể khu trú tại vùng quanh hố mắt và còn có thể di kèm phì quanh hố mắt. Hội chứng su sưng vô thường thận ngoại sinh, có thai và dùng estrogen và các thuốc giãn mạch cũng có thể gây phù.

**Phân bố** Sự phân bố phù là một hướng dẫn quan trọng để tìm kiếm nguyên nhân. Do vậy, phù một chân hay phù một hoặc cả hai cánh tay thường do

tắc nghẽn tĩnh mạch và hoặc bạch mạch. Nét đặc biệt rõ tại các mô tế bào mềm ở mi mắt và mặt, và có chiều hướng rõ nhất vào buổi sáng vì người ta cho là do tư thế nằm ban đêm. Một khác, phù kèm suy tim có chiều hướng nặng tại cẳng chân và rõ vào buổi chiều, một đặc điểm cũng được xác định phần lớn do tư thế. Trong một số typ hiếm hơn của bệnh tim, chẳng hạn như hẹp van ba lá và viêm màng ngoài tim co thắt, trong trường hợp này có thể không có khó thở nằm và người bệnh thực sự thích tư thế nằm, yếu tố trọng lực có thể được cân bằng và người ta có thể quan sát thấy phù mặt. Những nguyên nhân hiếm gặp hơn gây phù mặt gồm bệnh giun xuẩn, các phản ứng dị ứng và phù niêm.

Phù mặt đôi khi do các thương tổn tại hệ thần kinh trung ương ảnh hưởng đến các sợi vận mạch một bên thân người; liệt cũng có thể gây cảm trở dẫn lưu tĩnh mạch và bạch mạch bên tổn thương.

**Các yếu tố chẩn đoán bổ sung** Mầu sắc, độ dày và tính nhuyễn của da đều có ý nghĩa. Tăng cảm đau cục bộ và tăng nhiệt độ gợi ra phản ứng viêm. Xanh tim cục bộ có thể có nghĩa là tắc tĩnh mạch. Ở những người có những đợt phù dai dẳng tái phát, phần da phía trên vùng có phù có thể dày lên, cứng và thường đỏ.

Đo áp lực tĩnh mạch có một ý nghĩa quan trọng đánh giá tình trạng phù. Áp lực này tăng tại một bộ phận riêng biệt của cơ thể thường gọi là sự hiện diện của suy tim xung huyết, mặc dù nó cũng có thể xảy ra nếu tăng thể tích máu do thiểu năng thận cấp diễn. Thông thường, sự gia tăng có ý nghĩa áp lực tĩnh mạch có thể nhận biết được dựa vào mức độ mà các tĩnh mạch xẹp xuống; trong các trường hợp nghe ngõ và dễ ghi được chính xác người ta phải đo áp lực tĩnh mạch trung tâm. Ở người bệnh có tắc tĩnh mạch chủ trên, phù khu trú ở mặt, cổ và các chi trên, nói mà áp lực tĩnh mạch tăng so với các chi dưới. Do áp lực tĩnh mạch ở chi trên cũng có lợi cho những bệnh nhân có phù áo át ở chi dưới và có thể trường nô tăng lên khi phù tại một cơ sở của tim (ví dụ: viêm màng ngoài tim dinh thắt hoặc hẹp van ba lá) song lại bình thường nếu là do xơ gan.

Dịnh lượng nồng độ protein huyết thanh, và đặc biệt albumin huyết thanh, sẽ nhận biết được những bệnh nhân mà phù, it ra là một phần, là do giảm áp lực thẩm thấu keo dạng trong lồng mạch. Sự hiện diện của protein - niệu cũng cho những dấu mối

hữu ích. Nước tiểu hoàn toàn không có protein là bằng chứng loại trừ bệnh thận như là một nguyên nhân gây phù. Protein - niệu nhẹ hoặc vừa là một qui luật đối với những người bệnh suy tim, còn protein - niệu áo át dai dẳng thì thường do hội chứng thận hư.

**TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH CÓ PHÙ** Một câu hỏi có ý nghĩa là phù cục bộ hay phù toàn thân. Nếu là cục bộ thì phải tập trung vào những hiện tượng khả dĩ. Trong trường hợp này, phù cục bộ có thể gồm tràn dịch màng phổi, cổ trường hoặc cả hai mà không có suy tim hoặc giảm albumin - máu. Cả hai thường tồn tại tràn dịch này có thể là một hậu quả của tắc nghẽn cục bộ tĩnh mạch hay bạch mạch, được xem là một bệnh viêm hoặc ung thư.

Nếu là phù toàn thân, thì trước hết, phải xác định xem có giảm albumin - huyết đáng kể không, nghĩa là nồng độ albumin huyết thanh dưới 2,5 g/dl. Nếu có thi khai thác bệnh sử, thăm khám lâm sàng, phân tích nước tiểu và tiến hành các thử nghiệm khác sẽ giúp đánh giá vấn đề xơ gan, suy dinh dưỡng nặng, bệnh dạ dày - ruột làm mất protein, hoặc hội chứng thận hư như là một nguyên nhân. Nếu không thấy giảm albumin - máu, thì phải xác định xem có bằng chứng suy tim ở máu tối mức nghiêm trọng khả dĩ gây phù toàn thân không. Sau chót, phải đảm bảo chắc chắn là liệu người bệnh có lượng bài niệu thỏa đáng không, hoặc bị thiếu niệu dung kẽ thêm chỉ vô niệu. Những đợt thường này được bàn tới trong các chương 40, 219 và 220. Chẩn đoán phân biệt quan trọng trong những trường hợp này thường là ở nước và muối tiên phát do bệnh thận với suy tim xung huyết.

## 29. CÁC THAY ĐỔI HUYẾT ÁP VÀ HỘI CHỨNG SỐC

### SỰ ĐIỀU CHỈNH VÀ CÁCH ĐO HUYẾT ÁP

Huyết áp phải được giữ ở mức cho phép mang luôi mao quản của hệ đại tuần hoàn được tuồi đầy đủ. Huyết áp động mạch phụ thuộc tích số của hai yếu tố: thể tích máu được thắt trại bóp di tinh theo đơn vị thời gian, nghĩa là cung lượng tim, và trữ kháng đối với luồng máu được bóp di của các mạch máu ngoại vi. Trở kháng của một mạch máu bị tỷ lệ

nghịch với đường bán kính lúy thất 4, và đường tương ứng với bất kỳ đại lượng nào của cung lượng tim, huyết áp như vậy phụ thuộc rất nhiều mức độ co của cơ trơn thành tiểu động mạch. Mặc dù sức cản đối với luồng máu cũng biến thiên theo độ nhót của máu và chiều dài của mạch, song những thay đổi của các yếu tố này thường chỉ có tầm quan trọng thứ yếu mà thôi.

Cung lượng trên được điều tiết phần lớn do các yếu tố điều hòa thể tích cuối tâm trương thất (tiền gánh), mức độ co bóp của cơ tim, trả kháng chống lại sự co bóp của thất trái (hậu gánh), và nhịp tim (chương 18). Thần kinh tự động giữ một vai trò quan trọng trong việc duy trì sự ổn định áp qua ảnh hưởng lên tất cả bốn yếu tố quyết định tới cung lượng tim, cụ thể qua hoạt hóa các thụ thể adrenalin tại mao xơng - nhí, cơ tim, cơ trơn và tiểu động mạch, các tiểu tĩnh mạch và tĩnh mạch. Các nhánh tối của các cung phản xạ tự động đều hàn huyết áp tại rất nhiều tại các thụ thể với độ căng trong các xoang cảnh cung động mạch chủ, các đường tim, và phổi các cung động được chuyển dọc theo các sợi dì vào của dây thần kinh thị giác hầu và dây thần kinh X để tới khu vực nhồi chổ nối dây thần kinh sử dụng của trung khu tuy sống. Các khớp thần kinh không những chỉ nối các nhân giao cảm và pha giao cảm với các cung dì ra, mà còn với vỏ não và các nhân vùng dưới đồi làm nhiệm vụ kiểm soát việc tiết hormone thông qua tuyến yên.

Huyết áp giảm nhanh sẽ làm giảm sự kích thích các thụ thể áp suất, nên thần kinh giao cảm sẽ được hoạt hóa và thần kinh phó giao cảm bị ức chế. Kết quả là các cơ trơn của tiểu động mạch và tĩnh mạch co lại, còn nhịp tim và cơ trơn lại hoạt động tăng cường.Thêm nữa là khi huyết áp tụt, tuy thường thận tăng tiết, cùng với hormone chống lối tiêu (ADH), ACTH, renin, và aldosteron; tất cả các hoạt động trên nhằm đưa huyết áp trở lại mức bình thường. Những thay đổi ngược lại xảy ra khi huyết áp tăng đột ngột. Như vậy, hệ thống các thụ thể áp suất và một số các hệ thống thể dịch bình thường ra có vai trò đậm cho cơ thể tránh khỏi các ảnh hưởng có thể gây ra những thay đổi đáng kể của huyết áp.

**CÁCH ĐO HUYẾT ÁP** Trên lâm sàng, người ta dùng dải băng có bom để đo huyết áp, thường phương pháp gián tiếp này cho con số hơi thấp so với huyết áp thực. Nhưng có khi có sai số đáng kể nếu ta không chú ý đúng mức. Huyết áp có thể thấp

quá mức nếu ta thả hơi nhanh quá, đặc biệt là khi có nhịp chậm hoặc nhịp không đều, hoặc nếu ta bóp không đủ căng bằng cuộn không ép động mạch được hoàn toàn. Phương pháp gián tiếp này rất chính xác nếu kích thước băng cuộn chuẩn: ví dụ ở người trưởng thành bình thường có vòng cánh tay 24 - 32cm. Tuy vậy nếu dùng băng cuộn chuẩn do cho trẻ em hoặc người lớn có cánh tay già, thì huyết áp do được sẽ thấp hơn thực tế nhiều, và ngược lại, con số do được sẽ cao hơn thực nếu ta dùng dải băng cuộn chuẩn do cho người có vòng cánh tay hoặc dài hơn nữa 33cm. Có bốn loại kích thước của máy đo huyết áp cho người lớn. Ta phải dùng loại thích hợp cho từng người một. Cơ mạch nhiều dày ra do giảm mạch động máu tối chí và hoặc sự giảm sát rõ rệt áp lực của mạch căng có thể khiến kết quả huyết áp do được thấp hơn thực tế khi dùng phương pháp nghe để đo. Trong trường hợp đó nếu do trực tiếp bằng phương pháp thọc động mạch, ta sẽ thấy huyết áp hoặc bình thường hoặc cao hơn nữa, trong khi với phương pháp nghe, ta không phát hiện được tiếng đặc Koroikoff. Huyết áp tâm trương thường tương ứng chất chẽ với lúc tiếng đập mắt đập (giai đoạn V), nhưng trong bệnh hở van động mạch chủ nặng, huyết áp tâm trương nằm sau ở giai đoạn IV, lúc các tiếng đập bắt đầu mở đập.

**HUYẾT ÁP BÌNH THƯỜNG** Khi xác định được thế nào là huyết áp bình thường. Cách làm theo thống kê truyền thống thì xác định là huyết áp bình thường trên cơ sở các đại lượng nằm trong phạm vi hai độ lệch chuẩn của trung bình cộng của các con số huyết áp do được trên một quần thể lớn được coi như khỏe mạnh. Tuy vậy, một định nghĩa đúng hơn về huyết áp không bình thường phải dựa trên các tác dụng xấu đã được chứng minh khi huyết áp vượt các con số gọi là ranh giới. Nếu ta dùng các tiêu chuẩn đã nói tới thì có lẽ rất hiếm thấy huyết áp mạn tính. Tuy nhiên, tỷ lệ tăng huyết áp dài vẫn còn số huyết áp bình thường do được vượt quá 140/90 (được công nhận rộng rãi nhất là có yếu tố nguy hiểm do có nhiều khả năng tử vong hơn, và có thể giảm bớt nguy cơ đó nhờ điều trị) được coi như vào khoảng 20 phần trăm trong số quần thể người trưởng thành ở Hoa Kỳ, và tỷ lệ này ở người Mỹ da đen còn cao hơn ở người không phải da đen 50 tới 100 phần trăm. Ngay cả những thống kê này cũng có thể là thấp hơn thực tế về huyết áp nếu ta chấp nhận giá trị của các dữ kiện thống kê nói rằng

tuổi thơ giảm dần ở người lớn khi huyết áp quá 100/60 (chương 196).

## TUT HUYẾT ÁP CẤP VÀ SỐC

Hai thuật ngữ này không đồng nghĩa, mặc dù sốc thường có tut huyết áp. Một người trước đây có tăng huyết áp bấy giờ có thể bị sốc tuy con số huyết áp vẫn ở trong giới hạn bình thường, và có khi có tut huyết áp mà không có sốc. Sốc có thể được định nghĩa là tình trạng giảm, trong phạm vi rộng lớn, với mức độ trầm trọng, tuổi mua tối các mô, và nếu kéo dài, sẽ dẫn tới rối loạn toàn thể các tế bào về mặt chức năng.

**NGUYỄN NHÂN** Các nguyên nhân sốc thường gặp nhất được liệt kê trong bảng 29-1.

Bảng 29-1. Các nguyên nhân sốc

### I. Giảm thể tích

#### A. Mất nước khỏi cơ thể

1. Xuất huyết
2. Đường dạ dày - ruột
  - a. Nôn (hẹp môn vị, tắc ruột)
  - b. Ăn chay

#### 3. Thận

- a. Dài tháo đường
- b. Dài tháo nhạt
- c. Sử dụng lợi tiểu quá nhiều

#### 4. Da

- a. Bong
- b. Tồn thương gây xuất tiết
- c. Mất mồ hôi và mất nước không được bù, không được bù

#### B. Giữ nước trong cơ thể

1. Gây xuang
2. Cổ chuồng (viêm phúc mạc, viêm tay, xơ gan)
3. Tắc ruột
4. Trần máu màng phổi
5. Chảy máu phúc mạc

### II. Do tim

- A. Nhồi máu cơ tim
- B. Loạn nhịp tim (nhịp nhanh kịch phát hoặc rung, nhịp chậm nặng)

### C. Suy tim nặng có giảm cung lượng tim

#### D. Yếu tố cơ học ở tim

1. Hở van hai lá hoặc hở chủ cấp
2. Thủng vách liên thất

### III. Tắc nghẽn động mạch từ tim

- A. Tắc động mạch phổi
- B. Trần khí nặng màng phổi
- C. Ép tim do tràn dịch
- D. Phình tách động mạch chủ
- E. Tắc nghẽn trong tim (máu đông tại van bì, u nhầy nhú)

### IV. Bệnh thận kinh

#### A. Do thuốc gây ra

1. Gây mê
2. Thuốc chẹn hạch giao cảm hoặc các loại thuốc hạ huyết áp
3. Uống (barbiturat, glutethimid, phenothiazin)
- B. Tồn thương tủy sống
- C. Tut huyết áp khi dùng (bệnh thiếu máu tủy phổi, các bệnh thận kinh ngoại biên)

### V. Các bệnh khác

#### A. Nhiễm khuẩn

- L. Nhiễm khuẩn huyết do Gram âm (nội độc tố)
2. Các bệnh nhiễm khuẩn huyết khác
- B. Phản ứng
- C. Suy tuyến nội tiết (bệnh Addison, phù niêm)
- D. Thiếu oxy.

Do huyết áp động mạch phụ thuộc tích số của cung lượng tim với sức trö kháng đại tuần hoàn, nên mọi sự sút giảm rõ rệt của bất kỳ biến số nào kể trên mà không có bù trừ của biến số kia đều để ghi ra tut huyết áp. Cung lượng tim giảm sút do (1) giảm thể tích máu, có thể do mất máu ra ngoài (ví dụ chảy máu hoặc ā chay) hoặc ở trong cơ thể (ví dụ phản ứng); (2) suy cơ tim (ví dụ sốc tim); (3) tắc nghẽn tuần hoàn (ví dụ tắc động mạch phổi); (4) tái phân phổi máu vào màng lưới chia máu ở tĩnh mạch "sắc phân phổi" (ví dụ sốc nhiễm khuẩn); và (5) giảm trương lực mạch ngoại vi, ví dụ do chấn thương cột sống cấp, làm giảm trö kháng đại tuần hoàn và làm giãn tĩnh mạch. Do nguyên nhân giàn

tĩnh mạch, máu tĩnh mạch về ít đi, cung lượng tim giảm. Ở nhiều bệnh nhân, đặc biệt ở giai đoạn muộn của sốc, có nhiều yếu tố tham gia đồng thời cho dù là nguyên nhân nào đi nữa.

Tình trạng giảm thể tích đã được nghiên cứu nhiều hơn tất cả các nguyên nhân khác gây ra sốc: có thể xuất hiện thường được phát hiện ngay và dễ hiểu, và điều trị tốt là bởi pha thể tích máu, thì gần đến và hữu hiệu nếu được tiến hành trước khi xảy ra các tổn thương không hồi phục của các mô. Nguyên nhân mất thể tích ban đầu có thể là xuất ngoại máu, huyết tương, hoặc nước và muối hoặc do giữ các dịch đó trong một khoang rỗng của cơ thể, kết quả cuối cùng đều như nhau, nghĩa là máu tĩnh mạch trở về ít đi, và cung lượng tim giảm. Từ đó xuất hiện một loạt đáp ứng phản xạ nhằm giữ được lượng oxy cung cấp cho các nội tạng thiết yếu, như não và tim. Tuy nhiên, những phản xạ này có thể làm hạn chế tuần hoàn tới các nội tạng khác, ví dụ ruột và gây ra hoại tử. Khi nói tới sốc nói chung, người ta hay nói tình trạng giảm thể tích do xuất huyết làm điển hình. Nhưng hậu quả của việc giảm tuần hoàn bộ các mô lại tương tự như với các thể sốc khác.

**Các giai đoạn của giảm thể tích** Tùy theo mức độ và tốc độ phát triển tình trạng giảm thể tích, hội chứng sốc có thể xuất hiện đột ngột hoặc từ từ. Nếu các yếu tố làm nặng bệnh phát triển liên tục, thì các cơ chế tự vệ nội sinh lúc đầu còn giữ được tuần hoàn cần thiết, và sau có thể bị quá tải và không bù trừ được nữa. Sự phát triển của hội chứng sốc được coi như thông qua nhiều giai đoạn có chồng chéo nhau. Giai đoạn đầu là thời kỳ thiếu hụt thể tích máu còn tương đối ít, và khi đó chưa có triệu chứng. Ở một người khỏe mạnh, việc bù lại xuất huyết cấp một thể tích 10 phần trăm của tổng số máu (ví dụ cho máu 500ml) được thực hiện cấp bách thông qua cơ chế có hệ thống động mạch và tăng nhịp tim, nhở tăng tiết phản xạ norepinephrin từ các mao mạch thần kinh giao cảm của cả norepinephrin và epinephrin từ tuy thượng thận nữa. Các phản xạ đáp ứng khác, chậm hơn, bao gồm tăng tiết ADH (hormon giảm naucu) và hoạt hóa trực tiếp - angiotensin - aldosteron (chương 325). Huyết áp được ổn định và cung lượng tim bình thường hoặc chỉ giảm chút ít, trước hết là nhờ giảm lưu lượng máu tối đa và mạng lưới mạch máu ở cơ. Nhịp tim có thể tăng và huyết áp giảm vừa phải khi

bệnh nhân đứng dậy. Xuất huyết cơ thể kèm theo tăng tiểu cầu, tăng độ kết dính tiểu cầu, với kết quả là ứ trệ dòng máu ở một số mao mạch luân quản.

Trong giai đoạn hai, khi thể tích máu đã giảm 15 tới 25 phần trăm, cung lượng tim tụt rõ rệt, ngay cả khi bệnh nhân nằm, và máu được phân phối lại với ưu tiên lớn hơn nữa cho gan, tim, và não, ưu tiên ít hơn cho thận, ruột, và da. Tuy có cơ thất mạch các tiêu động mạch ở phần lớn mao mạch luân hoàn, song huyết áp động mạch giảm độ 10 - 20 mmHg ở người trước đây khỏe mạnh tuy mức độ giảm còn tương đối ít hơn so với cung lượng tim. Quá trình co tĩnh mạch xảy ra, làm tăng tỷ lệ thể tích máu toàn phần trong tuần hoàn trung ương và có xu hướng giữ cho máu tĩnh mạch trở về. Các chuyển dịch từ khu vực giãn bao tới khu vực trong mạch máu, và hematocrit giảm xuống - xuất hiện tình trạng phản ứng mạnh do tiết nhiều adrenalin có kèm tim nhanh, thở nhanh, cơ mạch mạnh ở da, xanh tái, lạnh dầu chí, vã mồ hôi, nổi da gà, dài ứ, lo sợ và vật vã. Các dấu hiệu thần kinh là do giảm tuần hoàn não và giảm tuần hoàn lớn là do cơ thất mạch cục bộ. Có thể xuất hiện cơn đau ngực ở những người có bệnh mạch vành tiềm tàng. Do giảm lượng oxy cung cấp cho các mô nên quá trình hủy glucose trong môi trường yếm khí được hoạt hóa, và nồng độ lactat trong huyết tương tăng, xuất hiện toàn chuyển hóa. Thở nhanh gây ra tình trạng kiềm hô hấp dễ bị trù.

Khi người bệnh đã buy động tới mức tối đa các cơ chế bù trừ rồi, thì nếu lại mất thêm chút máu nữa, giai đoạn ba sẽ xuất hiện với tình trạng suy sụp tuần hoàn nhanh chóng, sự sút giảm cung lượng tim, huyết áp, và tuần hoàn các mô, tối mức đe dọa sinh mạng. Tiêu lượng phu thuốc trước tiên vào thời gian sốc, mức độ nghiêm trọng của thiếu oxy các mô và tuổi cũng như tình trạng thể lực của người bệnh. Có thể hy vọng khỏi bệnh nếu giải quyết nhanh chóng được túi máu các mô. Tuy nhiên, nếu sốc kéo dài thì biến thành sự co mạch, một cơ chế bù trừ để duy trì huyết áp, sẽ trở thành một tác nhân gây biến chứng và cũng do cơ chế này làm giảm tuần hoàn các mô, nên hình thành vòng luẩn quẩn, dẫn tới tình trạng sốc không hồi phục do tổn thương lan tỏa các tế bào. Máu tối não, tim, và thận bị giảm, và tình trạng thiếu oxy máu các nội tạng cốt yếu dẫn tới tổn thương mô không hồi phục, gây ra rối loạn chức năng nội tạng, và có thể tử vong. Do

động mạch vành bị rối loạn tuần máu, chức năng tim bị suy sụp, đặc biệt ở bệnh nhân đã ít nhiều có hẹp động mạch vành, do đó cung lượng tim sẽ giảm và một vòng luân hoàn được duy trì. Chức năng tim còn có thể bị suy sụp do một tác nhân gọi là tác nhân gây suy sụp cơ tim do tuy tạng kém được tuồi máu tiết ra. Do lưu lượng máu giảm ở trung tâm vận mạch khi tùy sống vào giai đoạn sau của sốc, sự hoạt động của các cơ chế bù trừ bị suy sụp. Thiếu oxy, tăng CO<sub>2</sub> máu, và toàn máu do acid lactic là do kém tuồi máu các mô và chuyển hóa yếm khí. Những rối loạn chuyển hóa này sau cùng làm suy sụp các hệ thống vận chuyển của màng tế bào cần năng lượng. Các dự trữ phosphat giàu năng lượng của tế bào bị nghèo đi. Sứ toàn vẹn của các tế bào bị ảnh hưởng, và các ion K<sup>+</sup>, các men của lysosom tế bào, peptid, và các hợp chất có tác dụng vận mạch được đưa vào tuần hoàn. Sứ toàn vẹn của các màng mao quản bị phá vỡ và các dịch protein, và các thành phần tế bào của máu thoát ra ngoài mạch của các mô.

Trong sốc đã ở giai đoạn nặng do bất kỳ nguyên nhân nào, có thêm một tác nhân quan trọng có khả năng làm nặng thêm tình trạng. Vì tuần hoàn, đó là vận tiêu cầu và động máu nội mạch rải rác (chương 281) trong ruột, thận, và các nội tang khác. Nếu quá giảm tuồi máu ruột sau này có thể gây rối loạn cho cơ chế bù trừ tuần hoàn do hàng rào niêm mạc ruột bị phá vỡ khiến các vi khuẩn và các độc chất vi khuẩn di vào tuần hoàn. Những thay đổi tương tự trong mạng lưới mao quan phổi gây ra phù khoang gian bào và phế nang. (Phù phổi không do tim), rồi lan trao đổi khí, và sau cùng xuất hiện hội chứng nguy kịch hô hấp ở người trưởng thành (Chương 216), một biến chứng chung của sốc dẫn tới tử vong. Hoặc từ cấp ống thận do giảm tuồi máu thận kéo dài gây ra, có thể dẫn tới suy thận kéo dài sau sốc (chương 219). Do nhiều chất của vi khuẩn có tác dụng giãn mạch mạnh, nên các cơ chế co mạch có thể bị ức chế, khiến huyết áp bị giảm mặc dù có hoạt động tăng của hệ thần kinh giao cảm. Trong quá trình điều trị có thể xuất hiện các gốc tự do của dẫn xuất oxy gây tổn thương trầm trọng sau khi các mô bị giảm sút tuồi máu.

Cũng như tuồi máu các mô có thể suy sụp tới mức nguy hiểm, thậm chí gây tử vong vì hao hụt thực sự các dịch, hay dịch bị mắc kẹt trong cơ thể, đồng thời giảm máu tĩnh mạch trở về, suy tim cấp (sốc

do tim) hay tắc động mạch phổi cũng có tác dụng tương tự. Hơn nữa, ngay cả khi thể tích máu và chức năng tim bình thường, "truy thần kinh vận mạch" do thuốc gây ra hay suy sụp hoạt động thần kinh giao cảm vận mạch có thể gây ra sút do giảm sức cản ngoại vi, tích tụ máu trong mạng lưới tĩnh mạch và sút giảm cung lượng tim.

**Các thể sốc khác** Một thể sốc phức tạp có thể do nhiễm khuẩn gây ra, đặc biệt trong nhiễm khuẩn huyết gram âm do nội độc tố (chương 86).

Thể tích sốc này ngay ở giai đoạn đầu có sút, do động tĩnh mạch, sút cân đối tuần hoàn và huyết áp hạ thấp, và cung lượng tim tăng, da ẩm, khô, và ở giai đoạn muộn có đòn máu tuần hoàn, giảm tuần hoàn tĩnh mạch trở về, giảm cung lượng tim, và hạ huyết áp mặc dù có tăng sức cản tuần hoàn, có hoạt hóa bô thể khiến tế bào tồn thương thêm nữa. Trong sốc phản vệ (chương 260), do cơ chế tiết histamin leukotrien, protoselendin, và các chất trung gian khác, nên siêu động mạch dẫn ra, cũng như tăng tĩnh thẩm mao quản làm mất thể tích trong mạch và có giảm liên tục tuần hoàn tĩnh mạch trở về cung lượng tim dẫn tới giảm rõ rệt huyết áp, và giảm áp lực tĩnh mạch trung tâm và áp lực bit của mao quản động mạch phổi và máu bị cõi đặc nhanh chóng.

**ĐIỀU TRỊ** Điều trị phải nhằm nhanh chóng lập lại cung lượng tim và tuồi máu các mô. Bệnh nhân phải được theo dõi điều trị tại một đơn vị chăm sóc tích cực được trang bị cần thiết, sao cho có thể theo dõi liên tục áp lực trong động mạch, áp lực động mạch phổi bit, và áp lực tĩnh mạch trung ương. Cần làm xét nghiệm nhiều lần các khí trong máu động mạch, pH, và điện giải huyết thanh. Tuy nhiên, cần tiến hành ngay các biện pháp cấp cứu chung, ngay cả trước khi chuyển bệnh nhân tới đơn vị điều trị. Dù sốc là do suy sụp cung lượng tim, hậu quả của giảm tiên phát thể tích trong lòng mạch hoặc do giảm sút "thể tích máu hữu hiệu" với tình trạng đòn ứ máu trong mạng lưới tĩnh mạch, thì cách phục hồi tuần hoàn thích hợp nhất vẫn là truyền nhanh các dịch làm tăng thể tích tuần hoàn (máu toàn phần, huyết tương, chế phẩm huyết tương, hoặc các dung dịch điện giải) nhằm nâng huyết áp lên trên 100mmHg ở người trước đây có huyết áp bình thường với các áp lực tĩnh mạch trung ương, và áp lực động mạch phổi bit dưới khoảng 15 và 20mmHg đối với mỗi chỉ số.

Tuy nhiên, khi sốc xảy ra do hoặc đi kèm suy tim

động thời tăng áp lực động mạch phổi và áp lực tĩnh mạch trung ương, thì nếu truyền các dịch làm tăng thể tích tuần hoàn có thể gây phù phổi. Ở đây, phải chú ý phục hồi chức năng tim với thuốc trợ tim như các glycosid nhóm digital và Isoproterenol (chương 182), và phải cố gắng giữ cho huyết áp ở mức đủ tươi máu cho động mạch vành (chương 190). Có thể điều trị bệnh này bằng đưa bóng vào trong lồng động mạch chủ và bơm ngược với chu kỳ bóp (intraortic balloon counterpulsation) phối hợp với amin cuống giao cảm để tăng cung cấp tim, và điều chỉnh tiền gánh tối áp lực đẩy thất trái tối ưu (vào khoảng 20mmHg). Phải điều trị cả loạn nhịp nữa, một tình trạng cũng có thể làm giảm cung lượng tim (chương 183 và 184).

Có thể dựa vào quan sát tĩnh mạch cảnh ngoài để phân biệt sốc với tình trạng tăng hoặc giảm áp lực tĩnh mạch trung ương. Nhưng dùng ống thông đưa vào tĩnh mạch chủ trên và, nếu có thể vào động mạch phổi (loại ống thông có bóng ở đầu kiểu Swan - Ganz) là phương tiện tốt nhất để theo dõi liên tục áp lực đẩy thất trái, và rất có giá trị để hướng dẫn điều trị. Theo dõi do nhiều lần áp lực tĩnh mạch trung ương, lượng nước tiểu, nhịp tim, và tình trạng lâm sàng, tâm thần người bệnh nhiều khi còn cung cấp nhiều chỉ số quan trọng về kết quả điều trị hơn là những thay đổi con số huyết áp.

Với bệnh nhân sốc tim dựa một ống thông có bóng ở đầu "boi" vào trong động mạch phổi để làm xét nghiệm tại giường không cần X quang có giá trị có hàn để hướng dẫn điều trị (chương 190). Chẩn đoán sốc do ép tim trung trán dịch dựa vào mạch ngoại thường, tĩnh mạch cổ nổi căng, và hình ảnh dịch màng ngoài tim trên siêu âm. (chương 194). Chọc tháo dịch màng ngoài tim là động tác cứu sống. Có thể cho thử oxy 100%. Nếu có nhiễm khuẩn dùng kháng sinh thích hợp, và nếu cần thi tiến hành phẫu thuật bóc tách-màng ngoài tim.

Vấn đề dùng thuốc co mạch trong sốc đã được bàn cãi nhiều. Ở người bệnh có co mạch ngoại vi nặng rõ, loại thuốc này thường không có tác dụng và còn có thể làm giảm tươi máu các mô vốn đã kém từ trước. Tuy vậy, thuốc co mạch cũng có ích ở người bệnh không có đáp ứng dù co mạch mà lại không suy tim. Vấn đề dùng thuốc ức chế thụ thể alpha với adrenalin hoặc dùng liều lớn hormone thượng thận trong sốc nhiễm khuẩn huyết loại Gram âm có tiết nội độc tố cũng được tranh cãi. Do đó sản

xuất  $\beta$  endorphin nhóm thuốc phiện (opiate) nội sinh trong nhiều thể stress đã dẫn tới việc thử nghiệm với naloxon, loại đối kháng đặc hiệu với opiate đó, tỏ ra có đáp ứng thuận lợi ở những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.

Tiếp theo trọng tâm trước mắt là cải thiện tươi máu cho bệnh nhân sốc, ta phải hướng cố gắng tới điều trị nguyên nhân sốc, ví dụ xuất huyết dạ dày - ruột, toan máu do dài tháo đường, hoặc nhiễm khuẩn huyết (hàng 29-1). Phải phục hồi pH và các điện giải huyết thanh trở lại mức bình thường sau khi đã chữa được bù thể tích máu, phải chú ý tới chức năng các nội tang khác, đặc biệt là phổi và thận. Điều trị tình trạng cấp cứu phổi do sốc (ARDS) và hoại tử ổ thận cấp như đã đề cập tới (chương 216 và 219). Nên nhớ không luân gấp từ cung do suy hô hấp, thận, và /hoặc gan ở bệnh nhân đã được phục hồi tuần hoàn sau sốc kéo dài.

**HẠ HUYẾT ÁP MẠN TÌNH** Tuy có nhiều người được chia "bệnh hạ huyết áp mạn tính", song phần lớn những người đó, với huyết áp tâm thu trong khoảng 90 - 110mmHg, đều bình thường và còn sống lâu hơn người có huyết áp gọi là "bình thường" nữa. Người thực sự có huyết áp thấp thường phản nản hay buồn ngủ, mỏi mệt, chóng mặt, hoa mắt hoặc xao, đặc biệt khi huyết áp hạ thêm nữa ở tư thế đứng dậy. Các triệu chứng này có thể do giảm tươi máu não, tim, cơ vận, và các tang khác.

Hạ huyết áp mạn tính đôi khi do giảm nặng cung lượng tim. Các nguyên nhân nội tiết chủ yếu của hạ huyết áp mạn tính là giảm tiết glucocorticoid, và mineralocorticoid, gây giảm thể tích dịch ngoài tế bào. Thường ở người suy thượng thận tiên phát, hạ huyết áp nặng hơn trong suy tuyến yên là vì trong suy tuyến yên phần nào hormone hướng thượng thận liên quan tới hormon giữ muối, aldosteron, vẫn còn duy trì được (chương 325). Kém dinh dưỡng, suy kiệt, nằm điều trị kéo dài, và một số rối loạn thần kinh cũng có thể gây hạ huyết áp mạn tính, đặc biệt ở tư thế đứng. Những quá trình tác động đường dẫn truyền thần kinh giữa trung tâm và mạch và các đoạn thần kinh giao cảm di vào các mạch máu hoặc tim có thể ngăn cản co mạch và tăng cung lượng tim, một phản xạ bình thường khi có hạ huyết áp. Bệnh xơ cứng rải rác, teo xơ cơ cột bên, và phổi hép bón cấp, ống sán tây, tabes, các bệnh thần kinh ngoại biên, đứt dây sống, bệnh thần kinh do dài tháo đường, cắt rộng thần kinh giao cảm lưng - thất lung,

và một số thuốc điều trị làm ảnh hưởng tới dẫn truyền thần kinh trong hệ giao cảm cũng làm cho hạ huyết áp khi dùng.

#### HẠ HUYẾT ÁP KHI ĐÙNG VÔ CĂN (SUY THẦN KINH TỰ CHỦ TIỀN PHÁT)

Đây là một tình trạng hiếm thấy, gặp phần lớn ở người lớn tuổi đã có thoái hóa các cấu trúc thần kinh tự chủ, gây ra hạ huyết áp nặng với mức độ ngắt hoặc liên tục có giật khi bệnh nhân từ tư thế nằm ngồi dậy - tình trạng bệnh tiến triển từ từ, và có đặc điểm là rụng tóc khô da và phản ứng thấp lên cao, giảm chuyển hóa cơ bản, giảm sản xuất norepinephrin, kèm tăng tiết nước mắt và nước bọt, xoắn ruột, mất trương lực bảng quang, và không có tăng nhịp tim khi đứng dậy mặc dù lúc đó có hạ huyết áp rõ rệt. Có thể xuất hiện tăng huyết áp ở tư thế nằm.

Bệnh nhân hạ huyết áp khi đứng và có bệnh ở hệ thần kinh trung ương (hội chứng Shy-Drager) bị thoái hóa đường dẫn truyền ngoại tháp, hạch thần kinh ở đây và nhân lồng của hệ phó giao cảm và có nồng độ norepinephrin bình thường khi nghỉ ngơi; còn bệnh nhân chỉ có bệnh thần kinh tự chủ ngoại vi thi nồng độ đó lại tụt khi nghỉ ngơi. Cả hai nhóm này đều mất khả năng tăng nồng độ chất dẫn truyền thần kinh lưu hành trong cơ thể một cách bình thường khi đứng dậy và trong gắng sức. Như vậy, bệnh nhân có hạ huyết áp khi đứng và bệnh thần kinh trung ương có hệ thống thần kinh giao cảm ngoại vi không tổn thương nhưng không hoạt hóa được; còn bệnh nhân giảm thần kinh chủ ngoại vi, với giảm nồng độ norepinephrin ở mọi đoạn thần kinh giao cảm.

Không có điều trị đặc hiệu đối với đa số các nguyên nhân thần kinh gây hạ huyết áp khi đứng, và điều trị với các thuốc co mạch giao cảm cũng không có kết quả trong thời gian dài. Tuy vậy, nếu ta làm tăng thể tích ngoài tế bào với chế độ ăn mặn (10 - 20g/ngày) và / hoặc cho steroid tổng hợp giữ muối mạnh, 9a-fluorohydrocortisone (0,1 - 0,5mg/ngày) thì có thể thu được kết quả, nhưng nhiều khi bị gây tăng huyết áp khi bệnh nhân nằm. Bằng cách giảm cuối chất toàn bộ chỉ dưới nhâm ngâm ngừa ứ đọng máu ở chân cũng có tác dụng giữa huyết áp, và đối với những trường hợp rất nặng, cần dùng quần áo phì công có bơm tăng áp lực để giữ cho người bệnh đi lại được. Dù khi có thể thu được kết quả với các amin co mạch giao cảm như dihydroergotamin

hydroxymphetamin, hoặc L-dopa phối hợp với một loại ức chế monoamin oxidaza (MAOI) như tranyl cyproprin trong ecyprine propenadol với indometacin hoặc propanadol.

#### TĂNG HUYẾT ÁP (THA) (xem thêm chương 196)

**CHẨN ĐOÁN** Thường bệnh nhân có THA lại không cảm thấy triệu chứng gì, và chỉ được phát hiện bệnh khi tình cờ di khám sức khỏe, khám bảo hiểm, hoặc khám bệnh thường kỳ. Vì THA gây ẩn thường các nội tạng và làm giảm tuổi thọ, nên bệnh cần được xem xét, đánh giá và nếu có chỉ định cần được điều trị.

Tuy nhiên, thường câu hỏi đầu tiên là người có sốt cao và/hoặc do thường lệ có thực sự là bị THA không? Ta đã biết rõ là sự lo lắng, không thoái mái, hoạt động thể lực, hoặc bị Stress khác, có thể tạm thời nhanh chóng gây THA. Phải do huyết áp ở tư thế bệnh nhân ngồi thoái mái, nghỉ ngơi trước đó ít nhất 5 phút. Phần lớn các trường hợp có cóc số huyết áp do lần đầu cao hơn là những lần do sau trong ngày một buổi khám bệnh: muốn xác định chẩn đoán THA, ta cần phải đo ít nhất hai lần, ở hai buổi khám khác nhau, và mỗi lần khám do ít nhất hai lần, vẫn thấy huyết áp cao. Sự thận trọng đó không cần thiết khi bệnh nhân đã có huyết áp cao rõ rệt và / hoặc khi đã có tổn thương rõ rệt ở một nội tạng rồi. Bệnh nhân THA thoáng qua hoặc không ổn định cũng không cần điều trị ngay, nhưng cần được khám thường kỳ, bởi vì với thời gian, THA bền vững có thể xuất hiện huyết áp tâm trương lúc nào cũng  $\geq 90\text{mmHg}$  là không bình thường, khi huyết áp tâm trương bình thường, mà huyết áp tâm thu  $\geq 160\text{mmHg}$  thì đó là THA tâm thu.

**CƠ CHẾ** Trong mọi nguyên nhân, sự bất thường huyết động ở phần lớn người bệnh có THA bền vững là tình trạng tăng sức cản các mạch máu, đặc biệt ở làm động mạch có cơ nhỏ, các tiểu động mạch, tuy ở một số người có tăng cung lượng tim, đặc biệt ở giai đoạn đầu của bệnh.

Sức cản ngoại vi được xác định dựa vào đặc điểm vật lý nổi bật của các mạch có sức cản, đó là tỷ lệ giữa đường kính lồng mạch với bể dày thành mạch, cũng như do các ảnh hưởng thần kinh thể dịch lên cơ tròn thành mạch; đó là các chất dẫn truyền thần kinh như norepinephrin, một chất gây co mạch, và trong một số mạch, acetylcholin, một chất giãn mạch. Các chất thể dịch tác dụng tại chỗ bao gồm

angiotensin II và vasopressin (co mạch) và các prostaglandin, các kinin (giảm mạch). Thiếu oxy và các thành phần của chuyển hóa như  $H^+$ , acid lactic và có lẽ quan trọng nhất là adenosin, cũng gây tác dụng giãn mạch mạnh tại chỗ.

THA tâm thu thường thấy ở người già có tình trạng giảm dần suất vách động mạch chủ và, cũng như THA tâm trương, đó là một yếu tố nguy hiểm đối với sự phát triển của vữa xơ động mạch. Khi do cung lượng tim tăng mà huyết áp tâm thu cao, như trường hợp bệnh nhân tim nhấp chậm, nhiều bệnh nhân cường năng tuyến giáp, thiếu máu nặng, bờ van động mạch chủ, đờ động-tĩnh mạch, các ống động mạch, hoặc bệnh nhân có hội chứng cường tuần hoàn, thì huyết áp tâm thu đó thường đi kèm với huyết áp tâm trương thấp và trung bình nằm trong phạm vi bình thường và đó không phải là yếu tố nguy hiểm đối với vữa xơ động mạch.

**NGUYỄN NHÂN** Với đa số bệnh nhân ta không xác định được nguyên nhân THA. Tỷ lệ người bệnh mắc THA gọi là rất cao, vào khoảng 80 tới 95 phần trăm, tùy thuộc quần thể được theo dõi và mức độ xét nghiệm. Đối với một số ít bệnh nhân có thể xác định được nguyên nhân, đó là THA thứ phát. Các bệnh tiền phát ở động mạch thận và nhu mô thận kèm theo THA nặng (khác với tổn thương thận do THA) đều đã được công nhận, cũng như một số rối loạn nội tiết, bao gồm hội chứng Cushing, cường aldosteron tiền phát, (chương 325), to đầu chi (chương 321) và u tủy thượng thận (chương 326).

**ÁNH HƯỚNG CỦA THA** Bệnh nhân THA chết sớm nếu không được điều trị, phần lớn do bệnh tim (chương 182 và 196), do đột quỵ (chương 343) và suy thận (chương 227) cũng là biến chứng thường gặp.

**TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH THA** Nhiệm vụ đầu tiên của thầy thuốc là xác định xem có thực là THA không? Sau đó cần đánh giá tình trạng bệnh để xem có nên điều trị hay không, điều trị như thế nào, và cần khám lại bao nhiêu lần mỗi lần. Nói chung ta nên đo huyết áp nhiều đợt trước khi tiến hành điều trị. Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, làm xét nghiệm phải nhằm phát hiện ra các thể THA thứ phát (bảng 196 - 1). Khi hỏi bệnh có những chi tiết sau đây rất quan trọng. Tiền sử cá nhân hoặc gia đình có THA, các yếu tố thuốc men hoặc ăn uống có thể làm tăng bệnh, ví dụ ăn mặn, dùng thuốc tránh thai, và các nội tiết tố, các yếu tố nguy cơ cho tim mạch như

đái tháo đường, nghiên hút thuốc lá, béo thường lipid máu, hoặc đột quỵ; các bệnh tim hoặc thận, và các triệu chứng gợi ý THA thứ phát, như chuột rút, và cơn liệt cơ do cường aldosteron tiền phát (chương 325) hoặc các cơn nhức đầu, đánh trống ngực, và mồ hôi do u tủy thượng thận (chương 326).

**Khám thực thể** phải bao gồm đo huyết áp khi đứng, do chiều cao, cân nặng, soi dây mắt, đánh giá kích thước tuyến giáp, nghe tiếng thổi ở bụng, sờ mạch ngoại vi, xem có hiện tượng au le về biến đổi giữa mạch chỉ trên với chi dưới không, kích thước tim, nhịp tim, tiếng thổi, tiếng ngựa phi, nghe phổi, khám các khối u ở bụng, đặc biệt là thận to, và khám hệ thần kinh để đánh giá tổn thương do đột quỵ.

**Xét nghiệm** cơ bản phải có hemostocrit, phân tích nước tiểu, nitro - urê máu hoặc creatinin, nồng độ kali huyết thanh, điện tim, và chụp röntgen tim phổi. Nhiều khi cần có các xét nghiệm glucose máu, acid uric, cholesterol và công thức máu đặc biệt là vì các xét nghiệm đó nằm trong một cơ sở xét nghiệm máu tự động, nên giá tiền xét nghiệm của cả nhóm cũng chỉ tương tự như của một xét nghiệm đã nêu ở trên. Các thăm dò khác để xác định nguyên nhân THA được chỉ định trên cơ sở đáp ứng với điều trị lúc đầu, hoặc khám thực thể.

Nếu huyết áp tâm thu bao giờ cũng cao hơn 90 mmHg thì trừ trường hợp đặc biệt có chống chỉ định ra, còn bao giờ cũng phải tiến hành điều trị.

Điều trị nhằm làm giảm huyết áp tối gân mức bình thường vì các công trình nghiên cứu đã cho biết tình hình bệnh tật và tử vong có giảm. Lý tưởng ra là dùng các tác nhân điều trị các cơ chế làm tăng huyết áp. Khi không tìm được cơ chế hoặc khi không có điều trị đặc hiệu, thì người ta áp dụng "chiến thuật tiếp cận từng bước". Nguyên tắc là bắt đầu với một loại thuốc với liều thấp, hoặc thuốc lợi tiểu nhóm thiazid hoặc thuốc chẹn giao cảm beta, nếu cần thiết tăng liều thuốc đó, rồi thêm một loại thuốc khác nữa (chương 196). Chế độ điều trị phải được soát lại, dựa vào trị số huyết áp do được trong những đợt kiểm tra. Tần suất khám để đánh giá nên vào khoảng hàng tuần khi huyết áp tâm trương lúc đầu cao hơn 115 mmHg, và 4 tháng một lần ở người bệnh không có triệu chứng đang được theo dõi điều trị theo chương trình ổn định.

Thuốc đặc hiệu được nêu tối ở chương khác (chương 196). Tuy nhiên, cần nhấn mạnh là theo dõi huyết

áp phải làm suýt đói, thành công phụ thuộc khả năng thay thuốc động viên người bệnh tuân thủ chương trình điều trị và nhận biết tương tác được ý và các tác dụng gây hại có thể có của các thuốc giảm áp.

## 30. TRUY TIM MẠCH VÀ ĐỘT TỬ

Đột tử xảy ra khoảng 400.000 trường hợp hàng năm tại Hoa Kỳ, nghĩa là cứ trung bình một phút có một người chết. Các định nghĩa có khác nhau, nhưng phần lớn đó là tử vong xảy ra bất ngờ và túc khắc hoặc trong vòng một giờ từ khi bắt đầu các triệu chứng ở một người mà trước đó có biết hoặc không biết là có bệnh tim. Thường là từ khi truy mạch đột ngột (cung lượng tim không hữu hiệu nữa) tới lúc xuất hiện tổn thương không hồi phục do thiếu máu hệ thần kinh trung ương chỉ là tính theo phút. Tuy nhiên, nếu điều trị kịp thời đối với một số thể truy mạch thì vẫn có thể cứu sống được mà không có tổn thương chức năng.

### NGUYỄN NHÂN

**CƠ CHẾ** Truy tim mạch đột ngột có thể do (1) loạn nhịp tim (chương 183 và 184) - (a) thường gặp nhất là rung thất, loạn nhịp chậm, hoặc (b) tim nhanh chậm hoặc vô tần thu - đây thường là các yếu tố báo trước là cấp cứu sẽ vô hiệu; (2) Giảm rõ rệt, đột ngột cung lượng tim, như trong trường hợp tắc nghẽn cơ học tuần hoàn; tắc động mạch phổi rộng (chương 211) và ép tim là hai ví dụ của thể này; (3) suy sụp đột ngột thất (bơm) xảy ra trong nhồi máu cơ tim cấp (tử vong do bệnh tim không do loạn nhịp tim) có hoặc không vô tần thất (chương 190) hoặc hẹp nặng van động mạch chủ (chương 187); (4) hoại hóa các phản xạ ức chế vận mạch, gây giảm đột ngột HA và nhịp tim, và quá trình này xảy ra trong nhiều tình huống, bao gồm tắc động mạch phổi, hội chứng xoang cảnh quá mẫn cảm (chương 12), và tăng áp lực động mạch phổi tiền phái (chương 210). Trong số rối loạn tiền phái điện sinh lý thì có tăng đổi rung thất, nhịp nhanh thất, và loạn nhịp tim chậm hay vô tần thu là vào khoảng 75, 10, và 25 phần trăm.

**ĐỘT TỬ VÀ VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH VÀNH ĐỘI**

tử trác hết thường do biến chứng của vữa xơ nặng nhiều nhánh động mạch vành. Từ 25 tới 75 phần trăm các trường hợp có cục máu đông mới ở động mạch vành, phát hiện trên tử thi. Một số bệnh nhân có nút ở mảng vữa xơ gây tắc dù không có cục máu đông; như vậy, có thể là một tác nhân gây tắc cấp diễn dã kích thích đột tử ở đa số người bệnh động mạch vành. Ở một số bệnh nhân khác, đột tử có thể do không ổn định điện sinh lý, hiện tượng này phát hiện được bằng phương pháp thử nghiệm điện sinh lý có thông tim, và thấy còn tồn tại một thời gian dài hoặc mãi sau nhồi máu. Ở những nạn nhân đột tử dưới 45 tuổi thường thấy các cục tiểu cầu đông vón trong vi tuần hoàn của động mạch vành. Vào khoảng 60 phần trăm bệnh nhân chết vì nhồi máu cơ tim cấp trước khi tới được bệnh viện. Thực vậy, ở 25 phần trăm bệnh nhân có tổn thương động mạch vành, tử vong là chỉ dẫn đầu tiên của bệnh (chương 190). Từ kinh nghiệm ở các đơn vị chăm sóc bệnh động mạch vành người ta thấy việc theo dõi hoạt động điện tim đã ảnh hưởng tốt tới tỷ lệ tử vong, người ta cho rằng có thể làm giảm đáng kể đột tử trong cộng đồng nhờ điều trị dự phòng ở những quần thể có nguy cơ đặc biệt cao, nếu việc điều trị đó được chứng minh là hữu hiệu, thuốc có độc tính thấp và thuận tiện cho người bệnh. Tuy nhiên, đột tử chỉ là một biểu hiện của bệnh động mạch vành, và muốn dự phòng tốt đột tử thì chắc chắn phải đòi hỏi làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ mắc vữa xơ động mạch. Ngay cả đột tử lúc này là biểu hiện của nhồi máu đã lâu từ trước, sẽ tăng lên ở bệnh nhân có rối loạn nặng chức năng thận trái, ngoại tần thu thất trái nhiều ồ, và đặc biệt xấu là nếu có cả hai rối loạn trên.

### CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI NGUY CƠ TĂNG LÊN CỦA ĐỘT TỬ Ở NGƯỜI KHÔNG KẨM VIEN

Khi ghi liên tục điện tim trong 24 giờ trong quá trình hoạt động bình thường, người ta thấy ở phần lớn dân ông người Hoa Kỳ trên 50 tuổi có ngoại tần thu trên thất, và khoảng 2/3 có ngoại tần thu thất. Ngoài tần thu thất ở người tim bình thường không có nguy cơ gây đột tử, song nếu ngoại tần thu thất có rối loạn dẫn truyền, có nhiều nhồi, hoặc sớm (hiện tượng R trên T) thì lại có nguy cơ lớn, đặc biệt ở bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trong vòng một năm trở về trước. Ở những người có nhồi máu cơ tim cấp, ngoại tần thu thất xuất hiện muộn trong chu chuyển tim lại đặc biệt có xu hướng gây

nhịp nhanh thất của tim. Các loại điện thế biến đổi thấp và tần số cao xuất hiện ở phần cuối của phức bộ QRS và trên đoạn ST, phát hiện được bằng phương pháp ghi điện tim có phân tích tần số của các tín hiệu được tập hợp, cũng có thể giúp phát hiện được bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ngoài tâm thu thất có thể gây ra rung thất, đặc biệt trong nhồi máu cơ tim. Một khác, đó cũng có thể là những biểu hiện của rối loạn cơ bắp điện lý sinh thường gặp, vừa tạo điều kiện để xuất hiện ngoại tâm thu thất và rung thất, hoặc chúng cũng có thể là những hiện tượng hoàn toàn độc lập có cơ chế điện sinh lý khác với cơ chế sinh ra rung thất. Vai trò của chúng cũng khác nhau đối với từng người bệnh. Theo dõi ngoại trú điện tim cho thấy thường là rung thất xảy ra sau nhiều giờ có ngoại tâm thu thất ngày càng nhiều và phức tạp.

Nói chung, rối loạn nhịp thất cũng có ý nghĩa quan trọng và càng xấu khi đã có thiếu máu cơ tim cấp và có rối loạn nặng chức năng thất trái do thiếu máu cơ tim hoặc bệnh cơ tim, so với trường hợp không có loại rối loạn đó.

Bệnh động mạch vành nặng mà không nhất thiết phải có biểu hiện thực rõ của nhồi máu cấp cơ tim, tăng HA, hoặc dài thời đường, được phát hiện ở trên 75 phần trăm những trường hợp đột tử, và có lẽ quan trọng hơn nữa là tỷ lệ đột tử ở những người có ít nhất một trong ba bệnh kể trên rõ ràng là cao hơn người bình thường. Trên 75 phần trăm những người đột tử mà trước đó không biết là có bệnh mạch vành, có ít nhất hai trong bốn nguy cơ dưới đây làm phát sinh vỡ động mạch: tăng cholesterol máu, tăng HA, tăng đường máu, và hút thuốc lá. Tình trạng béo phì và dày thất trái trên điện tâm đồ cũng có liên quan tới tỷ lệ đột tử cao đó. Độ tử thường gặp ở người hút thuốc lá hơn người không hút, có lẽ các catecholamin trong máu tăng cao và acid béo, carboxyhemoglobin tăng cao với hậu quả là máu giảm khả năng vận chuyển oxy - Điều hướng xuất hiện đột tử ở người hút thuốc lá không tích tụ lâu dài mà bình như có thể đảo ngược được khi bỏ hút.

Ít có tai biến truy tim mạch trong khi làm nghiệm pháp gắng sức đối với người mắc bệnh thiếu máu cơ tim, và nếu có thì với nhân viên và phương tiện cần thiết, sốc điện chống rung có thể khắc phục nhanh chóng. Hiếm thấy trường hợp stress mạnh do cảm xúc gây nhồi máu cơ tim và tử vong đột

ngột, một tình huống được nêu trong một số bệnh án gần đây ở loại người có nhân cách nhóm A, và một số nhận xét về thực nghiệm ở những vật thí nghiệm gây stress do xúc động mạnh, hoặc có tình trạng tăng hoạt tính thần kinh giao cảm, không dễ bị nhịp nhanh thất, rung thất hoặc sau thực nghiệm thất động mạch cũng như khả năng bảo vệ chống các biến chứng đó với những tiền chất (precursor) dẫn truyền thần kinh.

Có hai hội chứng lâm sàng nhận thấy được ở bệnh nhân đột tử: cả hai lại thường xảy ra trong bệnh thiếu máu cơ tim. Ở nhóm đông hơn loạn nhịp xảy ra hoàn toàn không có tiền triều. Thể bệnh này không liên quan với nhồi máu cơ tim cấp tuy đa số người bệnh đã có những tiêu chuẩn của nhồi máu cơ tim cũ hoặc các loại bệnh tim thực thể khác. Sau khi hồi sức, có xu hướng sớm tái phát, có lẽ đó là phản ứng sự không ổn định về điện, và có tỷ lệ tử vong tương đối cao trong vòng 2 năm đầu (vào khoảng 50 phần trăm). Rõ ràng là các bệnh nhân này chỉ có thể cứu được nhờ một hệ thống đáp ứng rất nhanh chóng, với các phương tiện chẩn đoán mạnh mẽ, điều trị bằng thuốc, phẫu thuật, chống rung dùng máy đặt trong lồng ngực, hoặc máy tạo nhịp có chương trình dự phòng bằng thuốc men có thể cải thiện tỷ lệ sống sót ở nhóm nhỏ hơn, có những người bệnh sau khi được hồi sức, có biểu hiện nhồi máu cơ tim. Những người bệnh này thường có tiền triều - đau ngực, khó thở, và ngất - và có tỷ lệ tái phát ít hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn trong hai năm đầu (15 phần trăm). Tỷ lệ sống sót ở nhóm này cũng tương tự như nhóm đã được hồi sức rung thất do nhồi máu cơ tim tại đơn vị chăm sóc bệnh mạch vành. Xu hướng xuất hiện rung thất khi có nhồi máu cấp chỉ xuất hiện trong thời gian ngắn, ngược lại với thời gian kéo dài và có ngay cơ lòn ở nhóm người bệnh mà rung thất xảy ra mặc dù không có nhồi máu cấp. Tuy nhiên, ngay có đột tử vẫn đặc biệt cao ở một số người sống sót sau đợt nhồi máu. Các yếu tố nguy cơ bao gồm nhồi máu lan tỏa; rối loạn nặng chức năng thất; ngoại tâm thu thất phức tạp và bền vững; QT kéo dài sau đợt cấp; mít phản ứng tăng HA sinh lý khi gắng sức sau giai đoạn phục hồi; và tồn tại lứu dài trên nhấp nhánh đỗ phóng xạ hình ảnh nhồi máu cơ tim.

**CÁC NGUYỄN NHÂN KHÁC GÂY ĐỘT TỬ** Đột tử còn có thể do các nguyên nhân khác, ngoài vỡ động mạch vành (bảng 30). Hiệp năng vận động

mạch chủ (bẩm sinh hoặc mắc phải) có xuất hiện đột ngột loạn nhịp tim hoặc suy tim thư, bệnh cơ tim phì đại, và viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim có loạn nhịp tim cũng có thể gây đột tử. Tắc động mạch phổi điện lõi dẫn tới suy sụp tuần hoàn và tử vong trong vòng vài phút ở khoảng 10 phần trăm bệnh nhân; Một số trong những người còn lại lần lượt chết trong tình trạng suy thất phải tiến triển và thiếu oxy - suy tuần hoàn cấp có thể xảy ra khi trước đó đã có nhiều đợt tắc nhồi động mạch phổi. Như vậy, tiến hành điều trị ở giai đoạn trước đó khi đã có dấu hiệu báo động, kể cả dùng thuốc chống đông đều có thể ngăn được tử vong (chương 21). Truy tim mạch và đột tử chiếm thấy những bao giờ cũng là những biến chứng tiềm tàng của viêm nội tim mạc nhiễm khuẩn (chương 88).

Trong thời gian gần đây ngày càng phát hiện thêm nhiều nguyên nhân đột tử là gấp. Đột tử đã xảy ra với chế độ ăn protein tăng, loại ăn lượng có sẵn多元. Đặc điểm bao gồm cả thời gian QT dài cũng như những tổn thương tim không đặc hiệu thường thấy trong suy kiệt khi mổ tử thi. Thoái hóa tiền phát hệ thống dẫn truyền nhĩ - thất, có hoặc không có tăng động calci hoặc sun, cũng có thể dẫn tới đột tử dù không có vấn đề trầm trọng động mạch vĩnh. Thường gặp bloc nhĩ thất ba nhánh, số này chiếm hơn 2/3 các trường hợp bloc nhĩ thất mạn tính ở người lớn (chương 183). Tuy vậy, nguy cơ đột tử lại hơn hẳn nhiều nữa khi có rối loạn dẫn truyền trên cơ sở thiếu máu cơ tim so với trường hợp chỉ có rối loạn dẫn truyền không thời. Thời gian QT trên điện tim kéo dài, Diết do thần kinh, và tình chất di truyền tự thân lặn. Hội chứng Jervell và Lange-Nielsen, hội chứng này có một tỷ lệ biến chứng rung thất cao. Cũng với đặc điểm điện tim như vậy và ổn định về điện sinh lý nhưng không có diết thần kinh, hội chứng Romano-Ward được coi là di truyền theo thể tự thân trội. Những thay đổi điện tim ở những trường hợp này chỉ rõ rệt sau gắng sức. Nguy cơ chung đột tử vào khoảng một phần trăm hàng năm. Diết bẩm sinh, tiền sử ngất, nỗi giặc, và có xoắn dinh trong hồ sơ (xem ở dưới) hoặc rung thất là những nguy cơ riêng đối với đột tử. Cắt bỏ hạch sao trái chỉ có ích phòng bệnh tạm thời, vì người ta cũng chưa thấy được tác dụng lâu dài của thủ thuật đó.

Những trường hợp khác có QT kéo dài và kéo dài thời gian tái cực, như giảm thi nhiệt và dùng một số thuốc (bao gồm quinidin, disopyramide

procainamid, phenothiazin, và thuốc chống suy sụp thần kinh thuộc nhóm ba vòng), giảm kali máu, giảm magie máu, và viêm cơ tim cấp, có liên quan với đột tử đặc biệt nếu trước đó có những cơn xoắn dinh, một loại nhịp nhanh thất với những đặc điểm nổi bật về điện tim và bệnh lý (chương 184). Bloc xoang - nhĩ kèm suy sụp các chủ nhíp ở dưới hay hội chứng suy xút xoang, thường có kèm rối loạn dẫn truyền, cũng có thể dẫn tới vô tim thư. Hiếm gặp hơn là các quá trình viêm, các u xơ ở vùng nút xoang hoặc nút xoang nhĩ và hệ thống dẫn truyền (viêm hạch và viêm thần kinh) gây đột tử ở những người trước đây không có biểu hiện gì về bệnh tim cả. Dứt đột ngột một cột cơ, vách liên thất, hoặc vách tự do của thất, thường xảy ra trong những ngày đầu sau nhồi máu cơ tim cấp, đôi khi gây ra đột tử (chương 190). Truy tim mạch đột ngột cũng là một tai biến nặng và hay gặp ở thời kỳ cuối đối với bệnh nhân bị tai biến mạch máu não nặng, đặc biệt chảy máu dưới màng nhện, thay đổi đột ngột áp lực nội soi, hoặc tổn thương ảnh hưởng tới thân não. Đột tử cũng gặp trong ngạt thở. Nhiễm độc digitalin có thể gây rối loạn nhịp nguy hiểm cho tim mạch, dẫn tới truy tim mạch đột ngột và nếu không điều trị kịp thời, sẽ gây tử vong ngay (chương 182). Có một điều nghịch lý là các thuốc chống loạn nhịp có thể làm tăng loạn nhịp hoặc dễ làm xuất hiện rung thất, ở khoảng 15 phần trăm số bệnh nhân.

**CÁC CƠ CHẾ DIỆN SINH LÝ HỌC** Các rối loạn nhịp thất có nhiều khả năng gây tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có thể thuộc cơ chế vào lại, rối loạn tính tự động dẫn truyền, hoặc cả hai. Hình như hiện tượng vào lại có vai trò quan trọng trong rối loạn nhịp tim xuất hiện sớm, ví dụ trong vòng giờ đầu, và những rối loạn dẫn truyền tự động sau đó là một tác nhân góp phần quan trọng.

Có nhiều tác nhân làm xuất hiện sism rung thất và các loại rối loạn nhịp khác phụ thuộc hiện tượng vào lại sau khi bắt đầu có thiếu máu cơ tim (xem lại chương 184). Hiện tượng tích lũy cục bộ ion hydro và tăng tỷ lệ kali ngoài tế bào kali trong và hưng phấn tăng tiết adrenalin cục bộ có xu hướng chuyển điện thế tim qua màng tế bào về số không, và gây ra khứ cục bất thường, một quá trình có thể do các dòng calci hoặc do khứ cục mà thiếu hụt ion natri. Loại khứ cục này hình như góp phần làm chậm dẫn truyền cần cho sự xuất hiện sism hiện tượng vào lại sau khi bắt đầu có thiếu máu cơ tim

### **Bảng 30-1. Các tình trạng dẫn tới truy tim mạch và đột tử ở người lớn**

Thiếu máu cơ tim sau vữa xơ động mạch vành (kể cả nhồi máu cơ tim)
Đau ngực kiểu Prinzmetal; cơ thắt động mạch vành.
Bệnh động mạch vành bẩm sinh (bao gồm động mạch vành xuất phát vị trí bất thường, đồ động mạch - tĩnh mạch)
Tắc động mạch vành
Bệnh động mạch vành thứ phát không do vữa xơ động mạch (bao gồm phình động mạch trong bệnh Kawasaki)
Chùn nồi cơ tim làm cản trở máu tuôn cơ tim
Hội chứng Wolff-Parkinson-White
Kéo dài thời gian QT di truyền hoặc mắc phải (có hoặc không có dietic bẩm sinh)
Bệnh nút xoang nhĩ
Bloc nhĩ thất (hội chứng Stokes-Adams)
Bệnh thứ phát hở dẫn truyền (ví dụ bệnh nhiễm tinh bột, bệnh sarcoid, ứ sắt, tắc mạch và xuất huyết do giảm tiểu cầu loạn dưỡng như cờ)
Ngộ độc thuốc hoặc đặc ứng (ví dụ: digitalin, quinidin)
Rối loạn điện giải (có thiếu hụt magie và kali cơ tim)
Bệnh van tim, đặc biệt hẹp van động mạch chủ
Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
Viêm cơ tim
Bệnh cơ tim, đặc biệt phi đại và căn cuối van động mạch
Theo chế độ tiêu thụ đậm long, chế độ ăn kiêng có sữa đậu
Ép tim
Sa van hai lá (nguyên nhân rất hiếm gặp của đột tử)
U tim
Phinh động mạch chủ hoặc phình tách động mạch chủ
Tắc động mạch chủ phổi (cục máu đông tại chỗ hoặc từ nơi khác tới)
Tai biến mạch não, đặc biệt là xuất huyết não.

Một cơ chế nữa khiến hiện tượng vào lại sớm xảy ra sau khi thiếu máu cơ tim là tái kích thích ồ. Do thiếu oxy nên thời gian của điện thế hoạt động rút

ngắn. Như vậy, trong thời kỳ tam thu điện các tế bào trong vùng thiếu máu có thể được tái cực trước các tế bào vùng bên cạnh không bị thiếu máu. Sự chênh lệch giữa các điện thế qua màng này có thể gây ra tái cực không đồng đều ở các tế bào lân cận và do vậy góp phần vào loạn nhịp tim theo cơ chế vào lại. Các tác nhân tăng thời suất hiện được lý hoặc chuyển hóa cũng có thể khiến hiện tượng vào lại dễ xảy ra. Ví dụ quinidin có thể làm suy sụp tốc độ dẫn truyền một cách không cần xứng với tác dụng kéo dài thời gian trễ, do đó khiến loạn nhịp tim theo cơ chế vào lại sớm xảy ra sau khi có thiếu máu cơ tim.

Thời kỳ được gọi là dễ bị bắt trắc, tương ứng với nhánh lên của sóng T, là thời điểm mà sự phân tán thời khoảng của độ trễ cơ tim lên tối đa nghĩa là lúc mà các nhịp tim do cơ chế vào lại có thể xuất hiện nhất và kéo dài, rồi tái phát ở người nhồi máu cơ tim nặng, thời kỳ dễ bắt trắc kéo dài và cường độ kích thích cần thiết để gây cơn nhịp nhanh tái phát hoặc tung thất lâng giảm xuống. Sự phân tán thời khoảng của độ trễ có thể tăng lên tại các mô không thiếu máu khi nhịp tim chậm. Như vậy, nhịp chậm nhiều do giảm tính tự động của nút xoang hoặc do bloc nhĩ thất cấp ba có thể là đặc biệt nguy hiểm ở người có nhồi máu cơ tim cấp vì dễ gây ra hiện tượng vào lại.

Còn nhịp nhanh thất xảy ra quá 8 - 12 giờ sau cơn thiếu máu cơ tim phụ thuộc một phần vào các rối loạn tự động hoặc vào hoạt động của các sợi Purkinje được khởi động và có thể cả vào các sợi cơ tim nữa. Lại nhịp này tương tự nhịp nhanh thất, loại chậm thường xảy ra vào thời gian trong vòng từ vài giờ tới một ngày sau khi thắt động mạch vành trên vật thử nghiệm. Nói chung nhịp đó không chuyển thành tung thất hoặc một loại loạn nhịp nguy hiểm nào khác.

Điều thể tam trường qua màng giảm do những thay đổi sinh hóa tại một vùng khi có thiếu máu cơ tim có thể góp phần vào rối loạn tính tự động qua việc gây thuận lợi cho hiện tượng khứ cực liên tiếp tại các sợi Purkinje gây ra chỉ bởi một lần khứ cực thời. Catecholamin tạo thuận lợi cho các loạn nhịp chậm đó được lan rộng, nên việc kích thích tiết ra adrenalin tại một vùng có thể là một tác nhân quan trọng. Hiệu quả của thuốc chẹn giao cảm beta trong điều trị một số trường hợp loạn nhịp và kết quả tương đối kém của một số thuốc kinh điển trong điều trị

hoạn nhịp như lidocain ở những bệnh nhân có cường giao cảm là những biểu hiện trầm trọng của kích thích tiết ra adrenalin tại một vùng đối với tình tăng tự động dẫn truyền.

Vô tim thu và/hoặc nhịp chậm nhiều ít thấy trong các nguyên nhân đột tử do vùa xổ động mạch vành. Những biểu hiện này có thể do tắc hoàn toàn động mạch vành phải và thường báo hiệu rằng hồi sức sẽ không kết quả. Thường đó là do trong mri xoang không còn phát ra xung động nữa, do bloc nhĩ thất và do các cầu nhịp phụ không còn biểu hiện nữa. Đột tử mà trước đó có những biểu hiện trên thường là kết quả của một bệnh lâm sàng ở cơ tim ở phần tim bệnh nhân hơn là do bắn thần bloc nhĩ thất.

## ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

### NHẬN BIẾT CÁC ĐỐI TƯỢNG NHIỀU NGUY CƠ ĐỘT TỬ

Trong việc theo dõi điện tâm đồ ngoại trú hoặc nhằm đỡ hàng loạt người để phát hiện các đối tượng có nhiều nguy cơ đột tử thì khó khăn thực to lớn, là vì trong điện tâm đồ không trên một phần ba những người từ 35 tới 74 tuổi, và bởi vì ngoại tim thu thất rất hay gặp và lại thay đổi nhiều từ ngày nay sang ngày khác trên cùng một người. Thuốc vào điện có nhiều nguy cơ nhất là: (1) bệnh nhân trước đây đã có lần bị rung thất nhưng không có nhồi máu cơ tim; (2) bệnh nhân có nhồi máu cơ tim và đã có những đợt nhịp nhanh thất; (3) bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng, có nhiều ngoại tim thu thất khi nghỉ ngồi hoặc sờn, hoặc nhiều ô, hoặc cả khi hoạt động, hoặc khi bị xúc cảm, đặc biệt những người cũng có rối loạn năng lực nâng đỡ với tỷ lệ nhất bùp dưới 40 phần trăm, hoặc có suy tim rõ rệt; (4) bệnh nhân có khoảng QT kéo dài và có nhiều ngoại tim thu, đặc biệt là những người trong tiền sử có ngất. Mặc dù xác định người có nguy cơ đột tử là việc rất quan trọng song việc lựa chọn mọi chế độ dự phòng biểu hiện còn khó khăn hơn và cho tới nay cũng chưa có biện pháp nào chứng tỏ thực sự là tốt cả. Đối với những người sống sót sau khi có nhịp nhanh thất kéo dài hoặc rung thất do kích thích thất bằng điện cực đưa vào thất và việc chọn một trị liệu được lý dựa vào việc triết tiêu sự hình thành loạn nhịp tim, có thể tiên đoán hiệu quả do của các trị liệu được lý đặc hiệu nhằm ngăn ngừa hoặc làm cút

các cơn loạn nhịp nguy hiểm tái phát, đặc biệt là nhịp nhanh thất. Ngoài ra, trị liệu này xác định được bệnh nhân nào trở về điều trị thông thường và giúp chọn lựa các đối tượng cần được điều trị bằng các liệu pháp mạnh mẽ như cho các thuốc để thử nghiệm, đặt máy chống rung tự động, hoặc phẫu thuật tim (chương 184).

### TRỊ LIỆU DƯỢC LÝ

Điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp với liều "điều trị" đã được coi là hiệu lực trong việc giải quyết nhịp nhanh thất tái phát và/hoặc rung thất ở người sống sót sau đột tử, nếu trong quá trình thử thuốc cấp điện có thể đã thanh toán hoặc giảm được ngoại tim thu thất hoặc các thể nặng (sớm hoặc kéo dài liên tiếp). Đối với những người sống sót sau đột tử có ngoại tim thu nhiều và phức tạp xảy ra giữa các đợt nhịp nhanh thất và/hoặc rung thất (vào khoảng 30 phần trăm) thì việc điều trị dự phòng phải được thực hiện tùy theo từng trường hợp cụ thể, mà tiêu chuẩn hữu hiệu về được lý làm có giải quyết được hay không loạn nhịp đã xảy ra trước đó. Liều lượng quy ước của procainamide loại kéo dài (30 - 50 mg/kg/ngày) uống chia ra nhiều lần, cứ 6 giờ một lần) quinidin glucosat (15mg/kg/ngày uống chia liều nhỏ 6 giờ/lần) hoặc disopyramide tối 10 mg/kg/ngày uống chia ra nhiều lần, 6 giờ một lần) có thể là hiệu nghiệm đối với việc thanh toán loạn nhịp. Liều lượng quinidin có thể tăng lên tối 3g/ngày nếu cần trừ phi xảy ra rối loạn tiêu hóa hoặc điện tim, biểu hiện của nhiễm độc. Amiodarone (một thuốc đang được thử nghiệm tại Hoa Kỳ) (5mg/kg tĩnh mạch trong 5 - 15 phút hoặc 300 - 88 mg/ngày uống có hoặc không có liều tấn công 1200 - 2000 mg/ngày dùng từng liều nhỏ trong 1 - 4 tuần) có tác dụng chống rung rất rõ rệt nhưng với tốc độ rất chậm mà tác dụng tối đa chỉ thấy được sau nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Có thể xuất hiện nhiều độc cấp và慢 trong quá trình điều trị kéo dài (chương 184). Tuy amiodarone là một thử thuốc có hiệu lực chống rung song chỉ nên dùng nếu các thử thuốc ít độc hơn không có kết quả hoặc dùng xen kẽ mà thôi.

Dối với đa số bệnh nhân sống sót sau đột tử thì ngoại tim thu thất xảy ra nhiều hoặc ở thể phức tạp chỉ xảy ra hàn huyên hoặc hoàn toàn không xảy ra giữa các đợt nhịp nhanh thất và/hoặc rung thất. Với những bệnh nhân này, việc lựa chọn một chế độ dự phòng thích hợp phải dựa vào kết quả thuận lợi của các chế độ đặc biệt đã được đánh giá dựa

vào các nghiệm pháp thăm dò điện sinh lý học qua đường thông tim, như đã mô tả ở chương 184. Theo dõi điện thăm dò ngoại trú có hoặc không có nghiệm pháp gắng sức có thể là rất tốt để đánh giá kết quả điều trị, bởi vì sự hiểu biết không đầy đủ có thể bệnh sinh của đột tử khiến việc lựa chọn thuốc để phòng một cách hợp lý trở nên khó khăn và một chế độ theo dõi giống nhau một cách định hình cũng không thể thực hiện được. Tuy vậy, do có biến đổi rõ rệt các loại loạn nhịp tự phát nhô theo dõi ghi theo phương pháp Holter đặc hiệu cho từng người bệnh, nên nếu thấy ngoại tâm thu giám rõ rệt (ít nhất 80 phần trăm trong 24 giờ) thì ta phải ghi nhận dữ kiện này trước khi nói rằng một chế độ điều trị đặc biệt nào đó đã có hiệu quả được lý giải. Ngày nay khi đã chứng minh được là có hiệu lực thì điều đó cũng không nhất thiết có ý nghĩa là sẽ dễ phòng được tốt như vậy đối với rung thất nếu số bệnh nhân cần được điều trị đồng thời nhiều thứ thuốc. Do có chế độ điện sinh lý của rung thất và ngoại tâm thu có thể không giống nhau, nên ngày nay cả khi đã có đủ dữ kiện về việc loại bỏ được ngoại tâm thu rồi thì một điều ta rất mong muốn có, cũng chưa có thể tin chắc là đã dự phòng được đột tử. Tỷ lệ tử vong do đột tử được giảm xuống theo nhiều công trình hạ chế bệnh nhân một cách ngẫu nhiên, lấy ở những đối tượng sống sót sau nhồi máu cơ tim cấp theo phương án mù kép (double blind) trong đó có sử dụng các thuốc chẹn giao cảm beta tuy kết quả điều trị loạn nhịp tim chưa được định lượng và có chế độ cẩn thận bảo vệ khỏi tử vong cũng chưa xác định song tỷ lệ đột tử đã giảm xuống rõ rệt, lấy trong mức giảm chung tử vong, theo dõi trong nhiều năm ở những người sống sót sau nhồi máu cơ tim điều trị bằng thuốc chẹn giao cảm beta, bắt đầu cho nhiều ngày sau khi nhồi máu.

Việc chậm trễ do người bệnh, do thầy thuốc và do hệ thống vận chuyển bệnh nhân và do tại phòng cấp cứu sau khi có nhồi máu cơ tim cấp là những cản trở đáng kể cho việc dự phòng đột tử. Thời gian trôi qua trung bình từ lúc bắt đầu có triệu chứng nhồi máu cấp tốc khi vào viện là 3 - 5 giờ ở phần lớn các vùng tại Hoa Kỳ. Việc người bệnh không bệnh minh là nặng và việc lưỡng lự không quyết đoán từ cả hai phía bệnh nhân và thay thuốc là yếu tố góp phần vào sự chậm chạp chung này.

#### CÁC TIẾP CẬN PHẪU THUẬT

Trong số những người sống sót sau đột tử và có loạn nhịp nặng tái phát được lựa chọn kỹ lưỡng mô tả ở chương 184, có thể có chỉ định phẫu thuật ở một số người, đặt máy chống rung tại tim có thể kéo dài được cuộc sống tuy máy đó phát triển ra ghi khó chịu và tuy có nhiều bất tiện đáng kể ảnh hưởng không thích hợp về sinh lý do diện phát ra.

**NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA CỘNG ĐỒNG** Kinh nghiệm đã thu được ở Seattle, Washington, cho thấy muốn giải quyết tốt trên cơ sở cộng đồng vẫn dễ truy tìm mạch và đột tử, cần phát triển một hệ thống đáp ứng nhanh chóng và có hiệu quả đối với các loại cấp cứu này. Các thành phần quan trọng của hệ thống này bao gồm một trung tâm của toàn thành phố có số điện thoại qua đó toàn bộ hệ thống cấp cứu có thể được huy động, một nhóm nhân viên giúp y tế, ví dụ nhân viên cứu hỏa để có thể trả lời sau một thời gian ngắn (đầu 4 phút), và một số đồng đảo người không có chuyên môn được huấn luyện các kỹ thuật hồi sức. Rõ ràng là thành công trong hồi sức tức thời và sống sót lâu dài hay không đều liên quan trực tiếp với công tác này được tiến hành sớm hay không sau khi có truy mạnh. Các xe cấp cứu đặc biệt (đơn vị chăm sóc bệnh động mạch vành lưu động) có trang bị và có nhân viên thực hiện cấp cứu tim mạch có tác dụng làm giảm sự chậm trễ qua tác dụng nâng cao ý thức của cộng đồng nhân dân và thấy thuốc về tính chất cấp bách của việc chăm sóc này. Một hệ thống như vậy có thể hữu hiệu, cần được hơn 40 phần trăm bệnh nhân đã có truy tìm mạch - sự tham gia của những công dân được huấn luyện tốt trong một chương trình do cộng đồng về "cấp cứu tim mạch do người qua đường" có thể giúp công tác hồi sức có kết quả tốt, qua tỷ lệ đã tăng lên của những người được xuất viện trong số những bệnh nhân đã bị ngừng tim trước khi tới bệnh viện (30 - 35 phần trăm so với 10 - 15 phần trăm ở những trường hợp không có chương trình trinh huấn luyện trên). Tỷ lệ sống sót lâu cũng tăng từ 50 phần trăm trong 2 năm tới 70 phần trăm hoặc hơn nữa, những người chủ trương huấn luyện người dân qua đường làm cấp cứu hiện đang tham gia việc sử dụng các máy chống rung tại nhà được chế tạo để người không có chuyên môn cũng có thể cấp cứu mà công tác huấn luyện cần thiết cũng không phức tạp lắm.

**GIÁO DỤC NGƯỜI BỆNH** Một vấn đề rất quan trọng trong dự phòng đột tử là chỉ dẫn cho những người có khả năng mắc bệnh cách thức tim đến điều trị khi có những triệu chứng của nhồi máu cơ tim. Chiến lược này bao gồm việc phổ biến cho người bệnh là tất ngày một hệ thống cấp cứu hữu hiệu không những là cấp bách mà còn là một yếu cầu của thầy thuốc đối với bệnh nhân nữa cho dù các triệu chứng bệnh xảy ra vào ban ngày hay về đêm (chương 190). Quan điểm này cũng có nghĩa là nên chỉ dẫn cho người bệnh tới thông hệ thống cấp cứu mà không phải qua người thầy thuốc nữa. Những gắng sức mà không có kiểm tra, ví dụ như dục chạy chậm không nên thực hiện đối với người đã có nhồi máu cơ tim, và nên cảnh cáo với những người có nguy cơ đột tử, theo tiêu chuẩn đã nêu ở trên.

## XỬ LÝ NGƯỜI BỆNH TRUY TIM MẠCH ĐỘT NGỘT

Có thể ngừng được đột tử ngay cả khi đã có truy tim mạch. Khi có truy tim mạch đột ngột do loạn nhịp tim xảy ra ở bệnh nhân đang được theo dõi sát, thì mục tiêu trước mắt phải là tái lập nhịp tim hữu hiệu. Phải nhận biết được và xác định ngay là có truy tuần hoàn. Các đặc điểm chính là (1) mất tri giác và có con giật; (2) mất mạch ngoại biên; (3) mất tiếng tim. Xoa bóp tim ngoài lồng ngực chỉ giúp tạo ra một cung lượng tim thấp, không quá 30 phần trăm ranh giới thấp của mức bình thường nên mục đích trước mắt phải là lập lại nhịp tim hữu hiệu được lâu dài, và nói chung truy tim mạch đột ngột phải được coi là do rung thất. Nếu bệnh nhân được khám trong vòng 1 phút sau khi truy tim mạch thì ta không được mất thời gian để chuẩn bị cho thở oxy. Phải đặt ngay vùng trước tim ("thumperversion") bởi vì động tác này có khi lại hữu hiệu và chỉ mất vài giây. Hiếm gặp là khi truy tim mạch do nhịp nhanh thất và bệnh nhân lúc đó vẫn tỉnh, chỉ ho mạnh có khi lâm cát được cơn loạn nhịp nhanh. Nếu tuần hoàn không tái lập được ngay thì phải chống rung bằng điện ngay sau đó, không cần mất thời gian ghi điện tim bằng máy riêng biệt, vì máy chống rung xách tay đã có điện tim đi kèm mà điện lực là cực chống rung có thể giúp ích được. Công suất tối đa của một máy thông thường 320 W/giây thường đã đủ rồi, ngay cả cho người to béo, và ta nên dùng như vậy. Muốn có kết quả tốt hơn thì nên áp chặt các mèt điện cực và cho phòng thận nhanh để tránh thử thời gian không chờ thời gian rung thất kéo dài làm tăng đối hỏi lượng điện cần cho khử rung. Các máy có điều chỉnh trả kháng tự động có nhiều hứa hẹn vì hạn chế được nguy hiểm do phòng điện có công suất lớn và lại tránh được tình trạng phòng điện thấp cho người bệnh mà trả kháng cao hơn điều ta tưởng. Nếu các động tác cấp cứu này không có kết quả, thì xoa bóp tim ngoài lồng ngực và phải tiến hành hồi sức tim phổi đồng thời phải làm khai đạo được thông suốt.

Nếu truy tim mạch do vỡ tim thu thì phải tạo nhịp tim xuyên thành ngực ngay. Tiêm vào tim epinephrin 5 - 10 ml dung dịch 1/10.000. Có thể thao thuận lợi khi có nhịp thất chậm và không đủ hữu hiệu. Nếu các biện pháp ban đầu này thất bại mặc dù đã được thực hiện đúng kỹ thuật thì cần phải phục hồi chuyển hóa và theo dõi liên tục. Cần làm theo ba quy trình sau đây.

### 1. Xoa bóp tim ngoài lồng ngực

2. Điều chỉnh thăng bằng kiềm - ion, nhiều khi cần tiêm tĩnh mạch bicarbonat natri liều đầu là 1 mEq/kg, sau đó 10 tới 12 phút một lần nên tiêm thêm nữa liều nữa nếu cần, dựa vào xác định liên tục pH động mạch

3. Đánh giá và điều trị rối loạn điện giải phải cố gắng phục hồi nhịp tim nua, càng sớm càng tốt, chắc chắn phải trong nhiều phút. Khi nhịp tim đã phục hồi nhưng lại nhanh chóng chuyển thành nhịp nhanh thất hoặc rung thất, cần phải tiêm ngay một lần lidocain 1mg/kg vào tĩnh mạch, sau đó tiếp tục nhỏ giọt với tốc độ tối 5mg/kg/giờ và tiếp tục sóc điện.

### XOA BÓP TIM NGOÀI LỒNG NGỰC (linh 30-1)

Kouwenhoven và cộng sự đã đưa ra phương pháp xoa bóp tim ngoài lồng ngực nhằm tuồi máu cho các nội tạng thiết yếu qua các động tác ấn ép đều đặn bằng tay lên lồng ngực. Vẫn đề cơ bản là thực hiện đúng kỹ thuật ở tất cả các khâu: (1) Nếu không gọi được, không lay bệnh nhân dậy được, thì phải đặt ngửa trên một mặt phẳng cứng (một tấm gỗ thiếc); (2) Dành bảo thông suốt đường thở bằng liệu pháp như kéo cầm tén trên, đưa đầu người bệnh ngửa ra sau bằng cách đẩy mạnh vào trần trong khi làm động tác kéo hàm dưới ra phía trước bằng tay đã đặt dưới hàm; (3) Nếu trong vòng 5 giây không bắt được mạch cổ ta phải dùng gốc một bàn tay ấn ép lồng ngực vùng giữa xương ức mà bỏ dưới vùng ấn ép phải cách mũi ức khoảng hai khoát ngón tay (để tránh làm nát gan) và bàn tay kia, các ngón khác khớp chặt, đặt lên mu bàn tay ấn ép; (4) Ấn ép lồng ngực sâu độ 3 - 5 cm tần số 1 giây một lần để có đủ thời gian đầy thất; (5) người cấp cứu phải đứng cao hơn thân người bệnh để có thể áp một lực khoảng 50 kg lực cần thiết, và khuỷu tay phải thẳng; (6) khi thả tay ra, thời gian chiếm 50 phần trăm chu chuyển ấn ép - Ấn ép đột ngột có thể tạo ra một sóng mạnh sẽ được ở động mạch đùi hoặc động mạch cảnh, nhưng máu bóp dì không nhiều; (7) Không được ấn ép gián đoạn, dù chỉ một lúc, bởi vì cung lượng tim tăng và dần lại trong 8 - 10 lần ấn ép đầu tiên, và chỉ cần ngừng lại chút ít thôi thì ảnh hưởng sẽ thi hại; (8) Phải giữ cho thông khí liên tục với nhịp khoảng 12/phút, và tình trạng thông khí được theo dõi qua phản tích khí trong máu động mạch. Nếu kết quả rõ rệt là không bình thường thì ta phải đặt nội khí quản nhanh không quá 20 giây mang khí tam tam ngưng ấn ép lồng ngực.

Không thể tránh khỏi sự hạn chế máu tĩnh mạch trả về tim trong hồi sức ấn ép tim ngoài lồng ngực. Như vậy, chỉ số tim tối ưu có thể dự kiến được chỉ có 40 phần trăm ranh giới thấp bình thường, thấp hơn nhiều ở phần lớn bệnh nhân đã được cứu sống sau khi nhịp thất đã tự dập trở lại. Do đó, phục hồi nhanh chóng nhịp tim hữu hiệu là điều cốt yếu.

Có thể có một vài sửa đổi đối với kỹ thuật kính điện hồi sức tim phổi được áp dụng trong trường lai giàn dây. Nhằm (1) làm tăng áp lực trong lồng ngực trong khi ấn ép (áp lực đường tĩnh khí đạo, thông khí và ấn ép đồng thời, buộc chặt bụng, ép vào cuối thi hút vào); (2) làm giảm áp lực trong lồng ngực



Hình 30-1. Hồi sức tim - phổi và ấn ép tim ngoài lồng ngực. Sơ đồ mô tả các bước tiến hành hồi sức khi chỉ có một người làm (theo đổi từ tài liệu Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care, J. A. M. A 244; 453, 1980)

khi giãn (áp lực lên tim trong khi dạo ở thời kỳ này) và (3) làm giảm tình trạng suy sụp động mạch chủ và động mạch đại tuần hoàn trong khi ấn ép (tăng thể tích mạch và động quản có bơm khí để chống sốc). Một ứng dụng của các quan điểm này đã được thực hiện "hồi-sức tim-mạch có gãy-ho", một kỹ thuật nhỏ đó bệnh nhân còn sống có thể giữ được cung lượng tim dù đang có rung thất, ít nhất trong vùng quảng ngầm một nhô ho-nhịp nhẹ, nhắc di nhắc lại, làm áp lực trong lồng ngực tăng một cách nhịp nhàng tương đối ảnh hưởng của ấn ép. Do ảnh hưởng của cấp cứu tim phổi liên đồng

máu, cần tiêm tĩnh mạch những thuốc cần thiết qua tĩnh mạch chi trên hoặc tĩnh mạch trung ương (không cho đường bẹn) và nên cho một lần hơn là nhỏ giọt liên tục. Có thể cho thuốc dẫn trường, pha vào dung dịch mặn rồi bơm vào ống nội khí quản, vì thuốc có thể hấp thu được qua tuần hoàn phế quản.

Ít khi có điện tim bình thường mà lại không có co bóp tim tối (phản ứng điện cơ học). Khi đó có thể tiêm vào tim epinephrin (5-10 ml dung dịch 1/10.000) hoặc calci gluconat (1g) để phục hồi chức năng co bóp. Có thể dùng calci clorua (10%) tiêm tĩnh mạch 5 - 7 mg/kg. Rung thất bền bỉ hoặc hay tái phát có thể đáp ứng với lidocain, 1mg/kg sau đó là 0.5mg/kg cách nhau 10 - 12 phút với liều tối đa là 225 mg. Procainamid 20mg 5 phút một lần, với tổng liều tối đa 1000 mg, sau đó là giò giọt tĩnh mạch 2-6 mg/phút hoặc bretylium tosylate 5 - 12 mg/kg, nhiều phút sau là 1 - 2 mg/kg phút giò giọt tĩnh mạch. Ngừng xoa bóp tim ngay khi sở thấy mạch và do được HA. Thời độ điều trị được vạch ra ở trên dựa vào những nhận xét sau đây: 1) những thay đổi không hồi phục ở não thường xảy ra vào khoảng 4 phút sau khi truy tuần hoàn; 2) với thời gian, khả năng phục hồi nhịp tim hữu hiệu kiệt lực hồi sức bệnh nhân giảm đi nhanh chóng; 3) 80 tới 90 phần trăm khả năng sống sót là ở bệnh nhân mới bị rung thất lần đầu, ví dụ như đang được thông tim, hoặc đang làm nghiệm pháp gắng sức, và được điều trị sớm, đúng cách; 4) tỷ lệ sống sót ở bệnh viện đa khoa thường thấp hơn nhiều, vào khoảng 20 phần trăm, một phần cùn phụ thuộc bệnh đái kẽm, hoặc bệnh chính đã gây ra tai biến; 5) tỷ lệ sống sót ở cộng đồng gần tới số không, trừ phi đã kiên toàn được hệ thống cấp cứu, có lẽ vì những chậm trễ không tránh được khi tiến hành điều trị và vì những hạn chế về trang bị cũng như nhân viên và 6) xoa bóp tim ngoài lồng ngực chỉ giúp cung cấp một cung lượng tim có hạn chế. Khi rung thất xảy ra, sức điện xâm lấn có khả năng thành công nhiều nhất. Như vậy, khi suy sụp tuần hoàn là hiện tượng đầu tiên xuất hiện, thì việc điều trị phải nhằm vào tái lập nhanh chóng nhịp tim hữu hiệu.

**CÁC BIẾN CHỨNG** Xoa bóp tim ngoài lồng ngực không phải không có biến chứng đáng kể, bao gồm gãy xương sườn, chảy máu màng ngoài tim và ép tim, chảy máu màng phổi, rách gan, tắc mạch do mổ, và vô-tích gãy chảy máu, mất máu từ từ. Tuy vậy, với kỹ thuật đúng, các biến chứng kể trên sẽ giảm nhiều và nếu được khám đúng, có thể chẩn đoán ngay và thường là xử trí tốt. Thường khó quyết định khi nào ngừng hồi sức tim phổi. Nói chung, nếu không phục hồi được nhịp tim hữu hiệu và nếu dòng từ gián cố định sau cấp cứu quá 30 phút thì không còn hy vọng hồi sức gì được nữa.

## Mục 5. Các thay đổi chức năng dạ dày - ruột

### 31. CÁC BỆNH BIỂU HIỆN Ở MIỆNG

#### BỆNH LÝ Ở RĂNG VÀ CÁC MÔ THUỘC RĂNG

Sâu răng nhiễm mảng men răng và quanh chân răng và các ổ chung. Sâu răng, nguyên nhân chính của rụng răng cho tới lứa tuổi 40 là quá trình phá hủy từ các thành phần khoáng và hữu cơ của men răng và lớp dentin ở dưới đó do nhiễm khuẩn. Nhiều công trình nghiên cứu lâu dài đã chỉ rõ là việc cho fluor vào nước uống với nồng độ 1 ppm (part per million) sẽ làm giảm 50 tới 75% tỷ lệ sâu răng ở trẻ em. Có thể do có sự thay đổi ở các tinh thể men phát triển trong quá trình hình thành răng khiến cho men có khả năng tốt hơn chống việc acid làm tan.

Nếu tổn thương sâu răng không bị khống chế thì có thể có viêm tủy răng gây viêm cấp. Ở giai đoạn đầu của viêm tủy, có đau vú phải khi răng tiếp xúc với nhiệt thay đổi, đặc biệt với nước lạnh. Khi tủy bị viêm nhiều hơn do sâu răng đã nặng thì nhiệt độ hoặc tư thế đầu thấp cũng có thể gây đau và đau kéo dài. Ở giai đoạn này tổn thương tủy răng không hồi phục nữa, và điều trị sẽ hoặc là nhổ răng hoặc là nạo kẽ hết khoang tủy và ống chân răng sau đó là tiệt trùng rồi lắp các khoang và ống đó bằng một chất liệu trơ (điều trị ống chân răng).

Nếu không chữa viêm tủy, nhiễm trùng sẽ lan ra quá phạm vi định của chân răng, đi vào dày chằng quanh răng làm đau khi ta nhai hoặc khi gõ vào răng. Biểu hiện phổ biến nhất của bệnh viêm quanh dinh răng là u hạt quanh dinh, một khối tổ chức hạt khu trú viêm lan tỏa từ xâm nhập vào xương hốc răng ở vùng lân cận. U hạt mạn tính quanh dinh có thể biểu hiện bằng những triệu chứng trên hoặc là không có triệu chứng báo hiệu gì hết. Nếu cứ dễ phát triển tự nhiên, u hạt quanh dinh có thể gây ra u nang quanh dinh hoặc áp xe quanh dinh -

cả ba loại tổn thương này trên X quang có đặc điểm là không cản quang. Áp xe cấp quanh dinh có thể lan ra tới tủy xương bao quanh, và gây ra cốt tủy viêm. Thường gặp nhiều là áp xe chọc thẳng vỏ ngoài và di theo nới kẽm dễ kháng nhất, lan ra tới các khoảng tổ chức khác nhau, gây ra viêm tế bào và nhiễm khuẩn máu, hoặc vào khoang miệng, vào khoang hàm, hoặc qua da.

Các triệu chứng do viêm tế bào gây ra phụ thuộc vào tổ chức nào bị tổn thương. Ví dụ, viêm họng Ludwig xuất phát từ một răng hàm vùng góc xương hàm dưới, xâm nhập vùng dưới hàm và sau đó lan ra tới các khoảng dưới lưỡi và dưới hàm. Về lâm sàng, có phù nề sần miếng, lưỡi bị đẩy cao lên, và nuốt, thở khó. Với phù nề kéo dài, có thể xuất hiện phù thanh quản đòi hỏi mở khí quản cấp cứu. Khi nhiễm khuẩn lan tới khoang cảnh hầu có thể xuất hiện tắc tĩnh mạch xoang hang.

**ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC YẾU TỐ TOÀN THÂN LÊN RĂNG** Các yếu tố toàn thân xảy ra từ thời kỳ bào thai hoặc ở tuổi nhi đồng, vào lúc hình thành các thân răng, có thể ảnh hưởng tới sự phát triển và cấu trúc răng. Thiếu sản men răng của răng sữa và / hoặc răng xương biểu hiện qua những biến đổi từ các vệt trắng tới những khuyết tật lớn trên cấu trúc ở bề mặt thân răng, có thể do rối loạn chuyển hóa canxi và phospho như trong bệnh cồi xương trẻ với vitamin D, bệnh thiếu năng lực giúp tráng, viêm dạ dày - ruột và bệnh ỉa chảy mạn tính do không hấp thu được gluten (celiac disease). Độ thiếu thăng, hoặc sốt cao cũng có thể xảy ra thiếu sản men răng. Dùng tetracycline vào nửa sau thời kỳ có thai, vào tuổi nhi đồng, cho tới 8 tuổi, vừa gây ra đổi màu vĩnh viễn đối với răng và vừa gây ra thiếu sản men răng. Dùng hàng ngày trên 1 mg 5 fluor có thể gây ra biến đổi màu men răng (mottling). Các yếu tố tiền sản hình như có ảnh hưởng tới kích thước thân răng. Răng to hơn bình thường có liên quan tới bệnh ở người mẹ dài tháo đường, thiếu năng tuyến giáp và có liên quan tới thai so với bình thường. Răng sữa rụng sớm thường là dấu hiệu đầu

tiền của bệnh thiếu phosphatase máu. Bệnh hệ thống có thể gây đau giống như bệnh tủy răng. Bệnh viêm xoang hàm thường có biểu hiện đau xương hàm, kể cả những nhạy cảm với nhiệt độ và gỗ răng. Bệnh tim với cơn đau thắt ngực có thể đau lan lên hàm dưới.

## BỆNH QUANH CHÂN RĂNG (NHA CHU VIÊM)

Ngoài tuổi ba mươi, bệnh phá hủy các tổ chức quanh chân răng (periodontitis) làm mất nhiều răng hơn cả bệnh sâu răng. Bệnh bắt đầu là viêm bờ lợi (gingivitis), lan dần tới xương ổ răng và dây chằng quanh chân răng. Sau đó xương ổ răng bị tiêu di, khiến dây chằng quanh răng mất chỗ bám vào xương. Tình trạng tổ chức mềm bị cách ly khỏi mặt răng sẽ tạo ra các "túi" mù mật trong rất dễ chảy máu khi ta chọc thâm dò hoặc chảy máu tự nhiên khi ta nhai. Dần kia có mủ chảy ra từ bờ lợi ra ngoài, tình trạng mà trước đây có thuật ngữ đã có, gọi là pyorrhoea (mủ lợi). Khi xương ổ răng tiếp tục bị hủy hoại, răng trong ổ sẽ bị lung lay. Khi các túi quanh chân răng phát triển sâu hơn, miếng túi có thể bị tắc, tạo điều kiện cho việc tạo thành ổ áp xe quanh chân răng. Tiêu lượng đối với răng đã mất nhiều xương, đã bị lung lay nhiều, và có áp xe tái phát nhiều lần, thường là xấu và vô vọng, và thường chỉ điều trị bằng cách nhổ răng.

Các yếu tố môi trường quan trọng nhất liên quan tới bệnh này được coi là kém vệ sinh răng miệng làm tích tụ những khối vi khuẩn lớn mất thường thấy được (các mảng vi khuẩn), làm xuất hiện sạn răng (mảng vi khuẩn bị động muối khoáng) và ổ thừa ăn bị động lại. Bờ các hốc hàm răng quá lớn cũng có vai trò kích thích tại chỗ. Các chất thường gây tắc, đặc biệt chất thường do thói quen nghiến răng cũng có vai trò đó. Điều trị nhằm loại bỏ các yếu tố nói trên và duy trì môi trường sạch sẽ với vệ sinh răng miệng tốt. Người ta thấy là có mối liên quan giữa các loại và các mức độ viêm quanh răng với các nhóm vi khuẩn khác nhau có ở dưới lợi răng. Trong viêm chân răng nặng, người ta thấy chủ yếu là xoắn trung và roi trùng.

Các tác nhân toàn thân được coi là có thể làm thay đổi sự đáp ứng của vật chủ đối với các yếu tố tại chỗ, nhưng bản chất của vấn đề này thì chưa rõ. Sự suy giảm chức năng của bạch cầu trung tính, như khả năng hóa huỷ động và thực bào, có thể là

yếu tố thuận lợi cho viêm quanh chân răng ở thanh thiếu niên, một loại viêm quanh chân răng đặc biệt ở chỗ mất xương sâm và nặng ở hốc chân răng, và tình chất gia dinh của nó. Một nguyên nhân có thể quan trọng là tình chất của chủng *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, thường phân lập được từ người bệnh bị viêm quanh chân răng, có chứa một độc tố leukotoxin, diệt một cách đặc hiệu bạch cầu da nhân và một nhân ở người. Một chủng khác *capnocytophaga*, bị coi như gây ra bệnh viêm quanh chân răng, cũng được báo cáo là có liên quan với những thay đổi về hình thái và chức năng của bạch cầu trung tính. Mặt khác, những người thiếu IgA và không có gamma globulin trong máu thường ít có bệnh viêm quanh chân răng và sâu răng so với nhóm người có khả năng miễn dịch. Những bệnh nhân có hội chứng Down hành như đặc biệt dễ bị viêm quanh chân răng, và có thể bị mất xương vùng hốc răng, viêm răng nanh hàm dưới và các xương hàm số 1. Trong dài thời đường mất bờ có thể thấy viêm quanh chân răng nặng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có những thay đổi đặc hiệu ở lợi răng do một số bệnh toàn thể. Ví dụ, trong thời kỳ thai nghén, lợi có thể bị phù và dễ bị mòn, và các nút lồi giữa các thân răng có dạng quả mâm xôi. Dần kia, một khối giống khối u có thể phát triển tại vùng giữa các thân răng; tình trạng này thường thoái triển sau khi đẻ. Các thuốc chống thư thai bằng đường uống có thể gây viêm lợi. Thuốc chữa động kinh phenytoin (Dilantin) thường gây xơ lợi phi đại phu lên thân răng, gây cản trở cho động tác nhai, và làm mất thẩm mỹ nghiêm trọng. Trong bệnh u xơ và cần có tình chất gia dinh cũng có bệnh cảnh tương tự, tuy với tình chất lan tỏa toàn thể hơn. Có thể đây là một bệnh di truyền.

Có một bệnh tương đối hay gặp ở lợi thường gặp ở người trẻ đó là viêm lợi loét hoại tử cấp (nhiễm trùng Vincent, bệnh viêm miệng ở hàm hô). Đặc điểm của bệnh là viêm đau lợi, chảy máu lợi khi sờ vào, và hoại tử loét nằm hoặc bờ lợi. Làm sáng cho thấy có yếu tố tam thần - có thể trong nguyên nhân của bệnh này. Nhiễm trùng Vincent khác viêm phỏng lợi - miệng cấp, một nguyên nhân rất hay chẩn đoán sai, ở chỗ rất ít khi có sốt hoặc mệt mỏi, và bệnh nhân đáp ứng nhanh với penicillin hoặc kháng sinh có phô rộng.

Ta cần phải lưu ý là các tồn thương nhiễm trùng ở quanh chân răng sẽ là nguồn nhiễm trùng lây lan

ra các nốt khác. Người ta đã có thể ghi ra vết khuẩn huyết bằng cách xoa lên lỗ bị viêm hoặc dùng một bộ phận gây kích thích miệng, cũng như bằng cách nhổ răng. Do hay gặp viêm nội tạng mạc nhiễm trùng xảy ra sau khi nhổ răng nên người ta cho kháng sinh dự phòng ở bệnh nhân chữa răng có tiền sử thấp khớp cấp hoặc có biểu hiện bệnh van tim. Bệnh nhân chữa răng có van hoặc khớp nhân tạo cũng phải được dự phòng như vậy. Người ta không thấy sự cần thiết phải nhổ răng lành để dự phòng đối với bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu.

## BỆNH NIÊM MẠC MIỆNG VÀ LUÔI

**RỐI LOẠN VỀ MÁU** Những biểu hiện ở miệng thường gặp trong tất cả các thể bệnh tăng bạch cầu dù là cấp hay mạn tính, đặc biệt là trong tăng bạch cầu đơn nhân. Chứng bao gồm chảy máu khu trú ở lỗ, phù lỗ và hoại tử. Có thể thấy chấm chảy máu và loét niêm mạc miệng, môi, niêm mạc vòm họng, họng và amidan trong bệnh giảm bạch cầu hạt. Trong bệnh giảm tiểu cầu, ta có thể quan sát được nhiều chấm chảy máu, mảng chảy máu, và chảy máu lỗ. Niêm mạc ở miệng, bao gồm cả các gai luôi bị teo lại trong hội chứng Plummer - Vinson (Xem các chương 32 và 234). Kết quả là luôi bị dò, nhẵn và đau, bệnh nhân khó nuốt. Điều chú ý là có tình trạng niêm mạc bị teo do có xu hướng dễ bị ung thư hóa. Các triệu chứng ở miệng trong bệnh thiếu máu ác tính (do thiếu vitamin B12) cũng tương tự (xem chương 285). Loét, viêm niêm mạc, khô nước bọt và nhiễm khuẩn (ví khuẩn hoặc nấm) thường hay gặp trong các biến chứng miệng trong các bệnh nhân được hóa trị liệu và/hoặc quang tuyển trị liệu ung thư nên không có liên quan tới dầu hoặc cỏ.

**THIẾU VITAMIN** Ánh hưởng lên miệng của thiếu vitamin nhóm B bao gồm trước hết các mô mềm, ghy đố và loét niêm mạc miệng và lưỡi phù, rát bỏng luôi và nứt kẽ môi (angular cheilosis). Thiếu năng vitamin C (bệnh scorbut) biểu hiện bằng các chấm chảy máu ở niêm mạc miệng, phù, loét, chảy máu lỗ, và rụng răng.

**TÌNH TRẠNG XAM** (xem bảng 31-1). Những điểm hoặc đám không đồng đều có sắc tố sâu lan tỏa ở khắp niêm mạc miệng, có thể là dấu hiệu ban đầu của bệnh Addison. Xam trong hội chứng Peutz-Jeghers có thể chẩn đoán phân biệt được do các vết xạm đó sắp xếp một cách đặc biệt quanh môi, mắt, và lỗ mũi, cũng như sự phân bố của chúng

trong miệng. Nhiễm độc chì và bismuth đều có biểu hiện bởi một đường thăm dọc theo bờ lỗ, đặc biệt đối với người không giữ vệ sinh răng miệng tốt. Nhiễm độc bismuth cũng có thể gây ra những đám sắc tố ở nơi khác trong niêm mạc miệng.

**NHƯỚM KHUẨN** (xem bảng 31-2 và 31-3).

**CÁC BỆNH DA LIỄU** (xem các bảng 31-2 và 31-3 và các chương 47 tới 52).

**NHỮNG THAY ĐỔI Ở LUÔI** (xem bảng 31-4).

**HƠI THỞ HƠI** Hơi thở hơi có mùi đặc biệt khó chịu (halitosis) có thể gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn vùng hô hấp trên, đặc biệt là trong giãn phế nang và áp xe phổi. Mùi hơi này còn gặp trong nhiễm khuẩn miệng, lỗ, hoặc sâu răng nặng. Ở một số người nghiện thuốc lá nặng cũng có mùi hơi này. Dùi khi ở cả một số người khỏe mạnh cũng có mùi hơi không rõ nguyên nhân. Các nguyên nhân đầu tiên ở miệng của mùi hơi này là tình trạng viêm các tai quanh chân răng và tình trạng trảng phản sau của luôi. Hơi thở có mùi cá có ở bệnh nhân suy gan (fetor - hepaticus), mùi amoniac hay là mùi nước tiểu gặp trong bệnh tăng đạm huyết, và mùi thơm của trái cây là đặc trưng của tình trạng toàn máu do dài tháo đường.

## CÁC BỆNH CỦA TUYẾN NƯỚC BỌT

Tình trạng bệnh lý của tuyến nước bọt bao gồm quai bị (chương 141), bệnh Mikulicz, hội chứng Sjogren (chương 266), và bệnh sarcoidosis. Viêm các tuyến nước bọt (sialadenitis) thường có sỏi tuyến nước bọt (sialolithiasis) ở trong ống của các tuyến nước bọt lớn. Tiền sử kinh điển đau, phù nề tuyến nước bọt khi ăn là do tắc bít cầu phần đường dẫn nước bọt bởi sỏi. Có thể xác định được sỏi bằng động tác sờ hoặc bằng X quang có hoặc không có brom cản quang (sialography). Viêm tuyến mang tai cấp hoặc tái phát có hoặc không có mầm bệnh, có thể xảy ra ở trẻ em và có biểu hiện phù nề đột ngột toàn bộ tuyến hoặc một bên mặt, kèm theo là viêm mũi đắng Stensen.

**Chứng khô miệng** (xerostomia) là do rối loạn chức năng tuyến nước bọt, và có thể tạm thời hoặc vĩnh viễn. Trong số những nguyên nhân gây khô miệng tạm thời có các tác nhân xúc cảm (ví dụ sôcôla), nhiễm trùng tuyến nước bọt, và sử dụng các loại thuốc như atropin, kháng vitamin hoặc các loại chống suy nhược thần kinh loại 3 vòng, và các

**Bảng 31-1. Các tổn thương ở não tủy ở niêm mạc miệng**

MÃNH	VỊ TRÍ THƯỜNG GẶP	ĐÁM MƯU LÂM SÀNG	TIỀN TRIỂN
Lưỡi đèn, nắp Niêm mạc từ lòn kín nặng (Bla, Hg, Cl)	Lang lai Kết lồi	Nhú lưỡi dạng dây kéo dài, có màu nhũ hoặc ánh Đường minh xanh đậm đặc theo kẽ hở do tróc dày đều trị giang mai bằng bismuth hay thủy ngân hoặc do nghệ đặc chảy	Kéo dài nhung có thể tự mất Kéo dài
Uống thuốc (an thần, thức chưng thư thư, thuốc chống sốt rét)	Bết kẽm náo của niêm	Các vùng sắc tố nhô xanh đèn do tăng động các phản ứng amalgam	Bết mết màu ngừng thuốc
Xâm minh bằng amalgam	Nếp gấp kẽ và niêm mạc nhồng	Các vùng sắc tố nhô xanh đèn do tăng động các phản ứng amalgam trong các niêm mạc; có thể thấy rõ nếu chụp roentgen	Tổn tại vĩnh viễn
Bệnh Fordyce	Niem mạc mềm và nhẵn	Tích tụ nhiều chấn vùng nhòe ngày dài là bề mặt niêm mạc, không có triệu chứng chói quẩn	Tổn tại vĩnh viễn mà không có thay đổi gì
Bệnh Addison	Hết cả vùng náo ở niêm song phần lõi tròn mềm mịn mềm sัm tiếp theo là sắc tố hòn lõi trên da; các triều chung khác của suy thương thận	Điểm hoặc nốt sáu xanh đèn hoặc nhau đèn mờ song phần lõi tròn mềm mịn mềm sัm tiếp theo là sắc tố hòn lõi trên da; các triều	Bệnh có thể kiểm soát được bằng liệu pháp corticoid
Hội chứng Peutz-Jeghers	Bết kẽm náo trong niêm	Những điểm màu đen ở môi, niêm mạc nhõm và vòm họng và phân bố đặc thù sắc tố chung quanh môi, mũi,	Thường tồn tồn tại vĩnh viễn
U hắc tố ác tính	Hết cả vùng náo ở niêm	Mũi, và hòn tay; đồng thời có bệnh polyp ruột. Có dạng sẩn thường già lớn, không đau, nhau đèn hoặc có thể là súng có hicte, có thể là rết và mìn trong	Đi cảm biến đến với tử vong

Bảng 31-2. Các tổn thương do mầm nước hoặc tảo thuong hoac tien cua niem muc mom

BỆNH	VỊ TRÍ THƯỜNG GẶP	DẤU HIỂU UẨN SẮC	TIẾN TRIỂN
<b>CÁC BỆNH DO VIRUS</b>			
Viêm lỗ-miệng cấp do herpes (Herpes đơn, typ I)	Mũi và niêm mạc miệng	Các tủy mầm ở môi và đường hô hấp, vi khuẩn tái mầm trong mồm họng nhambi; cục bộ đau khi ăn vón, viêm lợi cấp, sốt, khó chịu, hít thở hồi, và sưng hạch cổ mẩn hiện trước hết ở trán và má	Khôe tự nhiên trong vòng 10-14 ngày trù phi có nhiễm trùng thứ phát
Viêm môi do herpes simplex	Nơi tiếp giáp da-niêm mạc của môi	Nhà các nhóm mầm mạc có thể tự lây với nhau, rất dễ vi sinh vật, châm vào đầu, ăn gia vị cũng xót	Kéo dài khoảng 1 tuần, song bệnh có thể kéo dài nếu bị nhiễm
Herpangina (Virus Coxsackie A, có thể do Coxsackie B và virus ECHO)	Mõm, họng và bộ phận sinh dục	Sốt đột ngột, đau họng, xuất hiện các mụn nước hầm hố thường ở rãnh cằm dưới 4 tuổi, trong các tháng hè; mụn nước ở họng lan rã (1-2mm), tráng niêm腔 quanh quái có quặng do; mụn nước chung ra và khô	Giai đoạn ủ bệnh 2-9 ngày; sốt 1-4 ngày, khởi khônq di chung
Herpes niêm phẫu, typ 2	Mõm, họng đều và bộ phận sinh dục	Các mụn nước to, đau, ăn đồ súi vùng bìu đùi, hạch cổ pha trước to ra	Kéo dài nhiều tuần, có thể tái phát
Bệnh hàn tuy, hàn chân và niêm (virus Coxsackie typ A)	Niệm mạc niêm, họng, mũi tuy và giác chân	Sốt, khó chịu, nhức đầu kèm mụn nước ở họng tối đa và xuất nồng	Thời kỳ ủ bệnh 2-18 ngày, hành tự nhiên trong 2-4 tuần
Thyw chíu	Lỗ và niêm mạc niêm	Thường sốt cao có thể kèm mụn nước nhỏ ở niêm mạc niêm, với rò tạo thành ổ hôi nồng; có thể tự thành phòng niêm kín và khép; toàn bộ niêm mạc có thể nổi sô	Tự khỏi trong 2-10 ngày
Herpes zoster	Má, hắc, lóp hoặc hàn	Nhà mầm mạc mệt mỏi biến đổi thành vết les theo một đường thẳng dọc theo vú phân bố cảm giác của dây thần kinh nam theo	Lạnh đần dần và không để lại sẹo
Nhiễm urung lồng hạch chờ đến nhân	Niệm mạc niêm	Mặt mũi, đầu họng, khòi chia,soft nhẹ và sưng hạch cổ, có nhauens ở lỗ mũi họng nhiều ngày trước khi sưng hạch; chảy máu kít và nhauens mizu tại nơi tiếp giáp của vòm họng cùng với niêm	Thường ủ nhiễm mít đì trong thời kỳ tái sản

Mỗi hoặc nhiều thương tổn nhạy cảm dày lên, trang, súng hỏa chủn nhiều điểm nhọn

Thương tổn so nhanh và lan rộng

Lồi đau, chảy máu có bezig lùi và loét đặc trong chia nhỏ  
kết và rỉ niêm mạc hạch huyết và hơi thở hôi  
U bạt ở lỗ sáu, halm, và xương miết; răng cửa kiểu Huichinom, riêng hàm móm đều chấn, viêm lưỡi, mảng niêm mạc và nốt mụn

Sẩn nhỏ so nhanh thành mảng ổ loét rộng không đau, có  
hở cùng sưng hạch lympho mót bên; sưng và hạch lympho chân nón khuôn; hít hụt thanh đường  
tinh từ nǎn kẽ thứ 3-4

Thương tổn dài-klein ở niêm mạc nhôm, đường kính chừng 5-10 mm, kết ở giữa có phủ mót nhung xám;  
còn sần nốt biến trên da lợu lè mệt nambi mục

và da kèm sốt, khó chịu và đau họng.

Thâm sẩn mủ u hau ở hầu họng hoặc hốc tiếp theo là loét và xó hoặc teo nốt hạch có thể tạo ra lưỡi trực tiếp  
trứng và viêm lỗ

Các triết chứng sớm nhất là cảm giác rét, hoặc ngứa, táo hoặc nóng ở niêm mạc tiếp theo là đau cấp điển hắc ám hay nói hành nhân và họng phần lớn bị hoàn thương; mổ mòn có thể bị viêm tan hóa hoặc loét; mucle hypertrophy dữ nhau và có mủ thoát sưng hạch dưới hầm kẽm sỏi trong các trường hợp nặng

Một ổ loét đơn độc không điều阐述 phủ mủ kẹp dịch triền tai; hoặc kẽm không xác định và cũng

Mô tiếp xúc bị phá hủy  
rò rỉ hắc, song có thể tái phát  
Biến dạng rõ ràng  
vĩnh viễn không hồi phục

Sưng lanh trong 1-2 tháng.  
tiếp theo là gang mai kỳ hai  
trong 6-8 tuần

Thương tổn có thể tồn tại  
nhiều năm đến 1 năm

Còn có thể phá hủy  
hầu làm thông hoàn toàn

Thương tổn tiết thúc nếu  
đóng liệu pháp không  
sinh thích đáng

Thương tổn có thể dài  
để

Hạt cơm

Bắp cát nở nho trên đất  
và niêm mạc mờm,  
nhất là lưỡi và tiền đình

## BỆNH DO VI KHUẨN HỌC NAM

Viem lo kien hoai tu cap (nhiem trang Vincent)	Lợi	
Giang mai truc kien de (tẩm sinh)	Hút, xương hầm, hắt và rắng	
Giang mai kỵ tiêu (Amp)	Thu sang tốn mồ hôi hiện nay vì khuẩn xâm nhập cơ thể; có thể ở mồ hôi, nước hoặc ving hành nhân	
Giang mai thời kỳ hai	Nhiem muc nhieu thường có các mảng loét, chủ yếu đ khuong cứng cơ thể ở mép	
Giang mai thời kỳ ba	Hút và hắt	
Lao	Tồn thương cơ thể mệt hiện ở mồ hôi nhieu qua da hoặc thể phổi theo đường mูก và miệng ở nguyên phát nào đó	
Leo	Lao, vùng họng nhau và phản hồi mồ hôi	

Bệnh nhiễm nấm actinomycosis  
vùng cổ-mặt

Nhiễm trùng cổ-throat do nấm hoặc mọc  
ring lâm, thể cấp diễn giống các áp-xen-ting mù  
cấp tính, song chưa xác "nấm sulfur" vang (là  
những sợi nấm Gram dương).

Thể cấp diễn cổ-throat dài  
vài tuần; thể慢 tính kéo dài  
hang tháng hoặc hàng năm; thể  
hang tối, actinomycosis dây ứng  
vết đối với các kháng sinh (tetracy-  
cine hoặc penicillin) song không đáp  
ứng với các thuốc chống nấm.

Bất cứ nốt nabo trong nhóm  
nhất là họng, kín hoặc hố.

Nhiều nốt nhỏ có thể loét rỉ; có thể nổi khẩn  
hoặc kín nước và có thương tổn ở thành quản  
thường có kèm sùi và khô chát

#### CÁC BỆNH NGOÀI DA

Dạng pemphigus  
móng niêm mạc

Hay thấy nabo là mảng  
niêm mạc khoang miệng,  
song cũng có thể ở mắt,  
niêm dao, âm đạo và ruột non.

Các mảng nước xep d السماء، trắng xám hoặc phong nước  
chung quanh là vùng ban đỏ; các thương tổn ở lợi  
hồng ra để lại các điểm loét

Kéo dài có thể hàng ngày hoặc vài  
năm; bệnh thường phát; ở các  
vị trí khác thì xuất hiện chậm;  
còn kéo dài thể viêm chỗ  
đặc những ca nặng

Ban đỏ nhiều dạng  
(hội chứng Stevens-Johnson)

Bong nước trong khoang miệng vỗ m chúng quanh là  
môi vùng viêm; môi có thể có các vết chảy máu;  
"đường nứt", hoặc thương tổn "mực tiêu" trên da là  
thường tồn đặc hiệu; người bệnh có thể có các dấu hiệu  
niêm mạc nặng

Khỏi phát rõ rệt sau  
khi bệnh có thể kéo dài 1-2  
năm; có thể tử vong

Pemphigus thông thường

Nicot mucus nhôm và da

Bong nước vỗ và diệp loét ở niêm mạc;  
không ở người kín cổ tuối  
đến 2-3 năm, nhưng  
trứng và chết trong 2 năm

## BỆNH UNG THƯ

Carcinoma vú béo bọng	Bắp cử cơ nhỏ nhoi trong nướm, phần lớn ở mõi ngực, hất và sán mồi	Điết có bỏ rỉm; không thể lành, dễ dàng bị thương tổn có nhiều hướng xuất hiện tại các vùng hạch淋 sin hoặc ở lưỡi nhâm hoặc teo
Bệnh cầu cấp	Lồi	Lở sưng và có ômlets mồng sẹp theo là tổng sản, lỗ lèm hôi từ và mủi huyệt rõ ràng, che ở lỗ kít, sau có thể mủi huyệt đanget nết khát trên niêm mạc bị viêm trung thư phổi.
U lympho	Lồi, hòn và vướng	Đến giờ tên, loét tăng sùi sùi, giống một thương tổn viêm chấn thương, sưng các hạch lympho vùng đó.
Các u di căn	Sau trung xương hầm, mao động ở vùng cẳng hầm cửa nương làm dưới	Có thể xuất phát từ carcinom mộc cù quan ở xa, như ve, pôles, thặc thường侵占 tiến triển có thể tan rộng và phá hủy xương, làm sỏi sưng, làm quan đến dây thần kinh mao dưới, gây đau và té cộng mủi dưới.

## CÁC BỆNH KHÁC

Viem mõm aphthous quy	Bắp cử cơ nhỏ của niêm mạc mõm	Các ổ loét đơn độc hoặc tu thành đám, đau bỏ bộp đỡ chung quanh, thấy bãiech chí chóp mõm trên niêm mạc, thường lồi rõ thể có đường kính 1-15 mm
Hội chứng Behcet	Nhiêm mense mõm, mắt, và bộ phận sinh dục	Nhiều ổ loét giống aphthous ở mõm, nhưng thay đổi viêm nhiễm chủ yếu ở bộ phận sinh dục
Lồi cử cơ nhỏ thường	Nhiễm mense mõm, mắt, và bộ phận sinh dục	Thường lồi kẽm đáo khu trú có bài dứa, do vòi cắn

Lồi có thể lùi khi những nướm và bệnh không để lại scar  
Thường lồi thường lình trong

Xâm chiếm và phá hủy các mô nằm ở dưới hoặc có thể di căn tới các hạch vùng đó  
Không chữa được  
Không chữa được  
Không chữa được  
Không chữa được

nhóm mạc nhôm; bô rắng  
giảm lượng gây ra các  
ô khan ở lưỡi đinh

phai nhâm mạc, do mía dại vớt cẩm vào nước để  
kết ứng mạn tinh bởi bộ răng già  
ở khan ở lưỡi đinh

7-10 ngày nếu trừ bỏ yếu  
tố kích ứng trừ phi  
cô nhâm trong thử phát

Bảng 39-3. Các thương tổn tráng của niêm mạc miệng

BỆNH	VỊ TRÍ THƯƠNG ẢP	ĐÁU HIEU LÂM SÀNG	TIẾN TRÌNH
Dày niêm mạc nhôm	Bết cù chỗ nào của nhôm	Thường tồn ương gồ lên do tăng sưng hóa và dày lên của niêm mạc nhôm, thử phản do kích ứng mạn tính	Lưu trữ lác nhâm gây kích ứng. sẽ khởi trong 2-3 tuần
Bach sản	Bết cù chỗ nào của nhôm	Móng trắng gồ lên có bờ rất rõ, trong các trường hợp nặng hình thi thoảng tên cũng và săn sỏi, có thể nứt và chẽn	Có thể tự mất đi
Liken phẳng	Bết cù chỗ nào trong nhóm những phần kinh ở niêm mạc nhôm	Biểu hiện thường tồn thay đổi do sắp xếp các vân trắng sẫm tu lai với nhau, tuy gấp nhau là hình thoi trời mang tia, thường tồn ở niêm có thể xuất hiện trước thường tồn da; thường vẫn dùng liken có thể do cảm ứng thuốc	Có thể lành tự nhiên
Nhiễm nấm	Bết cù chỗ nào ở nhôm	Các mảng trắng như crem đóng lại nếu lấy đi có thể gây chảy máu; thấy ở trẻ con còn búi đèn yêu, người già say nhago, người bệnh dùng kháng sinh phổ rộng, liều cao, hoặc người bệnh bị suy giảm miễn dịch mề phái (SIDA)	Đập ứng thuận lợi với liệu pháp chống nấm sau khi sửa chữa các nguyên nhân tổn thương
Bóng do hóa chất	Bết cù chỗ nào của nhôm	Vẩy trắng do hoạt tử biểu mẫn và mờ liên kết phản ứng do tiếp xúc với các tác nhân (ví dụ aspirin) bết tại chỗ hoặc dùng vani perborax hay hydro peroxit không phản ứng để làm sạch nhôm; lấy vảy đi sẽ để lại một diện薄膜, dán.	Thường tồn lành trong nhữ cửa sổ không có nhiễm trùng thủ phát

phenothiazin. Chiếu xạ vùng cổ thể gây ra khô miệng kéo dài hơn, do tuyến bị teo. Tình trạng khô miệng tự có thể gặp trong hội chứng Sjogren. Khô miệng có thể dễ gây ra sâu răng, đặc biệt nếu có mứt kẹo ngọt nhằm mục đích kích thích tiết nước bọt. Các triệu chứng khác bao gồm rối loạn vị giác, khô nón hoặc nuốt, và viêm niêm mạc miệng. Rối loạn vị giác (dysgeusia) cũng có thể do các bệnh ở hệ thần kinh trung ương hoặc do chấn thương. Ở những người nghiện ma túy và nghiện rượu có thể thấy sâu nhiều răng, đặc biệt vùng gần bờ lợi răng, có thể do khô miệng và thiếu vệ sinh răng miệng. Sau răng do khô miệng có thể phòng ngừa hoặc chặn đứng nhờ bôi hàng ngày tại chỗ sodium fluoride 1%. Có thể chữa các biến chứng ở các mô mềm bằng nước bọt nhân tạo hoặc cho uống pilocarpin. Các khối u lành hoặc ác có thể xuất hiện tại tuyến nước bọt lớn hoặc nhỏ. Khối u hỗn hợp lành tính chiếm đại đa số các khối u tuyến nước bọt và có tỷ lệ tái phát tương đối cao. Các u ác tính của tuyến mang tai có thể ảnh hưởng tới dây thần kinh mặt.

## UNG THƯ MIỆNG

Ung thư miệng chiếm hơn 5% của tất cả các loại ung thư. Carcinom tế bào bong là loại ung thư miệng phổ biến nhất chiếm khoảng 90 tới 95% các loại ung thư miệng. Phần lớn các loại u này xuất hiện ở môi, trước hết là ở môi dưới, nhiều hơn là ở trong miệng. Vào khoảng một nửa các khối u trong miệng là ở lưỡi, trước hết là ở 2/3 sau và bờ bên. Tác nhân chủ yếu gây ung thư môi hình như là tiếp xúc với ánh sáng mặt trời mạnh. Các tác nhân tạo thuận cho ung thư tuyến trong miệng dễ xuất hiện bao gồm thuốc lá (thường dưới dạng xì gà, pip, hoặc nhâm thuốc lá đặt ở nắp gấp niêm mạc miệng), uống quá nhiều rượu, viêm lưỡi giang mai, và hội chứng teo niêm mạc Plummer - Vinson. Mặc dù đã có nhiều báo cáo về carcinom ở lưỡi bên cạnh một cái răng nhọn hoặc răng già, các nghiên cứu trên súc vật có kích thích mạn tính, cũng như các nghiên cứu về dịch tễ học, làm người ta ngờ ngờ về mối liên quan có vẻ như có thực này. Tỷ lệ thường tiền ung thư thường gấp nhất trong miệng là mảng trắng (leukoplakia) xuất hiện trên niêm mạc mà tổ chức học cho thấy quá sừng hóa, mất ranh giới tế bào, và loạn sản sừng.

Bạch sản cục có khả năng chuyển dạng ác tính mạnh hơn bạch sản đồng nhất. Bằng chứng mới đây gợi

ra rằng thường tồn không triệu chứng dạng đó như nhung (tạo hồng cầu) của sàn miệng, mặt bụng - bên của lưỡi hoặc phần mềm của hầu với cột trụ trước chắc là dễ bị carcinom tại chỗ hay carcinom xâm lấn hơn là thương tổn trắng. *Hết thấy mọi thương tổn loét mạn tính không lành nhanh và phải được sinh thiết để có chẩn đoán dứt khoát.* Điều đáng chú ý là trong giai đoạn đầu, các carcinom dạng biểu mô bên trong mòn ít khi đau, ngược lại với các thương tổn viêm có biểu hiện tương tự.

Tiền lượng người bệnh có carcinom ở môi thường tốt là vì các u ác tính này được nhận biết sớm hơn và rõ ràng là di căn muộn hơn. Người bệnh có carcinom lưỡi thì tiền lượng xấu hơn, nhất là u xuất hiện ở phần sau lưỡi. Carcinom trong mòn có thể bành trướng bằng cách xâm lấn trực tiếp phần dưới. Tùy theo vị trí của nguồn gốc carcinom trong mòn, di căn thường lan tới các hạch lympho dưới hàm hoặc cổ. Chết có thể xảy ra do ung thư phía trên xương đòn tái phát và không thể kiểm soát được; do bệnh di căn ra ngoài vùng cổ; do các biến chứng điều trị; hoặc do một ung thư nguyên phát thứ hai thường ở trong khoang miệng hoặc phần trên đường dạ dày - ruột hoặc đường hô hấp. Các u di căn tới xương hàm có thể bắt nguồn từ carcinom phổi, vú, thận hoặc đường dạ dày - ruột.

## CÁC RỐI LOẠN THẦN KINH

Một số rối loạn thần kinh có một hậu quả trực tiếp đến các cấu trúc của mòn và gần mòn. *Dau dây thần kinh tam thoái* (tic đau) là một ví dụ về hội chứng có định luân đến dây thần kinh tam thoái. Điểm đặc trưng của hội chứng này là đau một bên mặt, đau như xé cực kỳ nặng, đau tự nhiên hoặc do sán vào một "vùng phát động" trên mặt (xem chương 352). Trong một số trường hợp đau dây thần kinh tam thoái vô căn, các yếu tố căn bệnh chính có thể là bệnh răng và mòn, trước hết dưới hình thái các hốc xung hàm tại các vị trí nhổ răng trước đây. *Lật mặt* là một rối loạn một bên của hành vận động dây thần kinh mặt hoặc do chấn thương, cần phải khi giải phẫu, hoặc do u.

Nếu khởi phát cấp diễn và nguyên nhân không rõ, có thể một bệnh nhiễm trùng khu trú tại dây thần kinh thì gọi là *lật của Bell*. Trong một vài trường hợp, bệnh này có thể do herpes zoster dây thần kinh số. Bệnh được biểu hiện bằng lật một bên mòn,

không khớp được mi cùng bên (sup mi - ND) và có trớ ngại khi nói và ăn. Trong các trường hợp nhẹ, các triệu chứng có thể tự biến mất nội trong một tháng. Trong một số trường hợp xuất hiện hư tổn vị giác ở hai phần ba trước của lưỡi do rối loạn thành phần cảm giác của dây thần kinh mặt và điều này chỉ ra một vị trí trung tâm hơn là của thương tổn dây thần kinh (xem chương 352). Vị giác giảm đi với tuổi tác đối với vị mặn và ngọt, chủ không giảm đi đối với chua và ngọt. Sự thay đổi này có thể một phần do số răng đã bị nhổ đi và do kích thước của bộ phận răng già thay thế, do vậy có ảnh hưởng đến khẩu vị, đến năng lực vòm miệng, đến việc ăn uống và tình trạng dinh dưỡng người cũ tuổi.

Dau trong *hội chứng đau dây thần kinh thiệt hắc* tương tự như đau dây thần kinh tam thoả, khởi phát bằng cách dựng vào một vùng trong họng và ảnh hưởng đến phần sau của lưỡi, họng, vòm miệng mềm và tai. Rối loạn dây thần kinh hạ thiệt dẫn tới mất chức năng cơ lưỡi và làm teo lưỡi. Ảnh hưởng dây thần kinh hai bên ngần ngừa lưỡi thò ra ngoài; song ảnh hưởng một bên sẽ khiến lưỡi thò lệch sang cùng bên tổn thương.

### RỐI LOẠN KHỚP THÁI DƯƠNG - HÀM

Dau tại vùng khớp thái dương hàm thường khiến người bệnh phải đi khám. Nó có thể do lồi cầu trội ra phía sau trong ổ khớp tam trênh mặt đậm và gây chấn thương mạn tính.

*Trật khớp RN* cầu ra phía trước ngoài lồi cũ của khớp do bất chợt kéo căng ra hoặc làm rách dây

chằng bao khớp có thể dẫn tới hậu quả hâm răng bị chốt lại ở tư thế há mồm. Trong *viêm xương - khớp*, các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng có thể không đáng kể mặc dù có những thay đổi sâu rộng trong lồi cầu. Khớp thái dương hàm ít thấy bị ảnh hưởng hơn trong *khớp dạng thấp*. Nếu bị ảnh hưởng thì các khớp này sưng và đau, làm giới hạn cử động, nhất là lúc thức dậy buổi sáng. Ở trẻ em, bệnh này có thể dẫn tới sai khớp cắn. *Cứng khớp* này tình cờ có thể xảy ra, nhất thiết phải cắt bỏ lồi cầu (xem chương 263). Chứng đau cơ mặt, chứng bệnh thường gặp nhất ở khớp thái dương - hàm, có nét đặc trưng là đau ở mặt và mất chức năng xung quanh song lại không có triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu chụp X-quang của một bệnh thực thể. Dau thường khu trú ở tai hoặc xương hàm và có thể lan tới cổ và vai. Rối loạn chức năng xương hàm biểu hiện bằng giới hạn cử động, nhất là mất năng lực hít miếng thật to. Người ta cho rằng ở những người bệnh này có tình trạng căng cơ tăng lên và có các phản xạ quá hưng phấn liên quan đến căng thẳng cảm xúc. Yếu tố thúc đẩy có lẽ là sự làm căng một ổ đau không bình thường rồi tạo ra một vòng luẩn quẩn đau - co thắt - đau. Xử lý hội chứng đau - mất chức năng đòi hỏi được hỗ trợ cảm xúc, loại bỏ stress, và dùng thuốc giảm đau, giảm bớt tình trạng phản ứng não và thư giãn cơ. Người ta còn dùng liệu pháp nhiệt tại chỗ, loại bỏ yếu tố gây tắc và tấp hít miếng. Các thuốc gây tê cục bộ đã được dùng làm phát khói đau hoặc phun tại chỗ nhằm phá vỡ vòng luẩn quẩn đau - co thắt - đau.

Bảng 31-4. Những hư tổn của tuổi

KIỂU THAY ĐỔI	DẤU HIỆU LÂM SÀNG
<i>KÍCH THƯỚC HOẶC HÌNH THÁI THAY ĐỔI</i>	
* To lưỡi	Lưỡi to ra, có thể là một phần của một hội chứng thấy ở một bệnh lùa tuổi đang phát triển như hội chứng Down; có thể do u (u máu hay u bạch huyết), bệnh chuyển hóa (như nhiễm tinh bột tiền phát), hoặc rối loạn nội tiết (như to cát hoặc chứng đodon).

- **Lưỡi nứt ("bis")**
  - **Viêm lưỡi hình thoi ở giữa**
- Mặt bên hoặc lưng của lưỡi được phủ bởi các vết nứt sâu hay nông không đau có thể chứa các cặn hoặc uốn nắn bị kích ứng. Đị thường bẩm sinh của lưỡi có vùng để trên hình quả trứng nằm ở phần giữa sau của lưỡi

### THAY ĐỔI MÀU SẮC

- **Lưỡi "hình bán đồi"**
  - **Lưỡi đen**
  - **Lưỡi "quả dâu tây"**
  - **Lưỡi "trọc"**
- Một hình thái viêm không có triệu chứng của lưỡi, như hình sợi chỉ mảnh đi nhanh và tái tạo nhanh làm bộc lộ các mảng đỏ đỏ trên "làng thang" khắp bề mặt của lưỡi.
- Như lưỡi hình sợi chỉ của vùng mặt lưỡi dài ra do lớp sừng của nhú không bong ra một cách bình thường; màu nâu đen có thể do nhuộm khói thuốc lá, thức ăn hoặc vi sinh tạo ra chất crôm.
- Hình thái lưỡi trong sốt sinh hăng nhiệt do phì đại như hình nấm cộng với những thay đổi trong nhú hình sợi chỉ.
- Teo hoàn toàn nhú có thể xảy ra trong thiếu máu ác tính, thiếu máu nặng do thiếu sắt, bệnh pelagra hoặc giang mai; có thể có cảm giác đau, rát.

### 32. KHÓ NUỐT

Khó nuốt được định nghĩa là một cảm giác "mắc kẹt" hay cảm giác nghẽn đường ăn của thức ăn qua móm, họng hay thực quản.

Khó nuốt cần phân biệt với các triệu chứng khác liên quan đến ruột. *Không chịu ăn* (aphagia) có nghĩa là tắc thực quản hoàn toàn thường do viên thức ăn lớn chặn và được xem là một cấp cứu. *Khó nuốt ban đầu xảy ra* trong các rối loạn của pha nuốt có ý thức. Tuy vậy, một khi khởi sự rời thì có thể nuốt một cách bình thường và nuốt hoàn toàn. *Chứng nuốt đau* (odynophagia) nghĩa là có cảm giác đau khi nuốt. Thường thì nuốt đau và khó nuốt xảy ra đồng thời. *Cảm giác sặc cổ hysteria* (globus hysterius) là một cảm giác có một cục nghẽn ở họng. Tuy vậy, không gặp khó khăn gì khi động tác nuốt thực sự được thực hiện. *Sợ nuốt* (phagophobia) nghĩa là sợ động tác nuốt và *chối bỏ nuốt* có thể

xuất hiện trong hysteria, bệnh đại, uốn ván và liệt họng do sự bất phai thức ăn. Các tổn thương viêm dae gây ra chứng nuốt đau cũng có thể khiến người bệnh không chịu nuốt. Một số bệnh nhân có thể cảm nhận được thức ăn khi nó trôi xuống thực quản. Tuy vậy, tình nhạy cảm này của thực quản không đi kèm với sự mắc kẹt thức ăn hay tắc nghẽn. Tương tự, không nên lầm khó nuốt với cảm giác đầy hơi thường vị sau một bữa ăn hoặc sau khi nuốt phải hắt.

#### SINH LÝ HỌC ĐỘNG TÁC NUỐT

Quá trình động tác nuốt khởi sự bằng một pha tự ý (phía móm) trong đó viên thức ăn được đẩy ra sau tới họng. Viên thức ăn hoạt hóa các thụ thể cảm giác mềm - họng nó phải khỏi pha không tự ý (phía họng và thực quản), còn gọi là phản xạ nuốt. Phản xạ nuốt là một phức hợp gồm một loạt các sự kiện vừa để đẩy thức ăn qua họng tới thực quản vừa để ngăn thức ăn không rơi xuống đường thở. Cùng lúc với viên thức ăn được lưỡi đẩy ra sau thì thanh quản

vận động ra phía trước và cơ vòng đoạn trên thực quản mở ra. Khi viên thức ăn di chuyển tới họng thì cơ khít trên của họng co lại chống lại vòm miệng mềm đã co lại phát khởi một hiện tượng co nhu động khiến viên thức ăn được đẩy nhanh xuống dưới qua họng và tới thực quản. Cơ vòng phần dưới thực quản mở ra khi thức ăn xuống dưới thực quản và cút mở cho đến khi sự co nhu động đẩy được thức ăn tới dạ dày. Co nhu động trong việc đáp ứng với động tác nuốt lôi kéo toàn bộ các động tác khí nuốt và được gọi là nhu động sơ phát. Từng đoạn thực quản căng lên do thức ăn hoạt hóa các phản xạ trong thành thực quản nằm trong cơ nhân dẫn tới **nhu động kỳ hai**, chỉ giới hạn ở phần dưới thực quản. Các con co kín bu không phải nhu động là vỗ nó diễn ra đồng thời theo soft cả chiều dài thực quản. Các con co kín bu có thể diễn ra trong việc đáp ứng với mọi động tác nuốt hoặc căng thực quản hoặc có thể diễn ra tự phát.

#### SINH LÝ BỆNH CỦA KHÓ NUỐT

Sự vận chuyển bình thường của một viên thức ăn vào thông qua động tác nuốt tùy thuộc : (1) kích thước của viên thức ăn, (2) đường kính trong của đường nuốt, (3) sự co bóp nhu động, và (4) sự ức chế nuốt gồm sự thư giãn bình thường các cơ vòng phần trên và dưới thực quản trong khi nuốt và sự ức chế các con co bóp tồn tại trong thành thực quản, chẳng hạn, do một động tác nuốt tức thi trước đó. Khó nuốt mà do viên thức ăn to hoặc đường kính hẹp được gọi là **khó nuốt cơ học**, còn khó nuốt do mất phối hợp hoặc co bóp nhu động yếu hoặc do phản xạ ức chế nuốt giảm sút thì gọi là **khó nuốt vật lý** (motor dysphagia).

\* **Khó nuốt cơ học** Khó nuốt cơ học có thể do các yếu tố của khâu kinh, hẹp nội tại hoặc chèn ép khâu kinh từ bên ngoài. Ở một người lớn, khâu kinh thực quản có thể căng ra tới một đường kính dài quá 4cm do tình trạng hôi của thành thực quản. Khi thực quản không thể giãn ra quá 2,5cm đường kính thì xảy ra khó nuốt, song khó nuốt bao giờ cũng xảy ra nếu thực quản không thể căng quá 1,3cm. Các thương tổn đường tam giác gây khó nuốt thường xuyên hơn các thương tổn lichen simplex. Các thương tổn và các u lành tính lệch tam giác gây chèn ép từ bên ngoài ít khi gây khó nuốt. Các nguyên nhân khó nuốt cơ học được liệt kê trong bảng 32-1. Các nguyên nhân thường gặp là carcinoma, bệnh loét và bệnh gãy cơ khít lành tính khác, và bệnh vòng phần dưới thực

quản.

o **Khó nuốt vận động** Khó nuốt vận động có thể là hậu quả của thoái hóa sự động tác nuốt hoặc các dị thường trong nhu động và ức chế nuốt do các bệnh của cơ xương thực quản hoặc cơ nhĩn.

Các bệnh của cơ xương ảnh hưởng đến bọng, cơ vòng phần trên thực quản và phần trên thực quản. Cơ vòng được phân bố thành kinh bởi một thành phần thần của dây phế vị với các thần kinh của các neuron vận động phần dưới, nằm trong nhân ma hổ.

Bảng 32-1. Các nguyên nhân gây khó nuốt cơ học

#### I. Khâu kinh

##### A. Viên thức ăn to

##### B. Dị vật

#### II. Hẹp nội tại

##### A. Bệnh viêm gây phù và sưng

###### 1. Viêm móm

###### 2. Viêm họng, viêm nắp thanh quản

###### 3. Viêm thực quản (ví dụ do virus, do nấm)

##### B. Mảng ngắn

###### 1. Họng (bội chủng Plummer - Vinson)

###### 2. Thực quản

##### C. Vòng phần dưới thực quản

###### 1. Vòng niêm mạc (vòng Schatzki)

##### D. Cơ khít lành tính

###### 1. Bệnh loét

###### 2. Do hóa chất và thuốc

###### 3. Viêm (bệnh Crohn, nhiễm nấm, bong biểu bì bọng)

###### 4. Giảm tuổi mua

###### 5. Sau phẫu thuật, sau tia xạ

###### 6. Hỗn sinh.

##### E. Các u ác tính

###### 1. Carcinoma sơ phát

###### a. Carcinoma tế bào bọng

###### b. Carcinoma tế bào tuyến

###### c. Carcinosarcoma

###### d. Sarcom giã

###### e. U tế bào lympho

f. U tế bào hắc tố

2. Carcinom di căn

F. Các u lành

1. U cơ nhẵn

2. U mô

3. U mạch

4. Polip dạng sù viêm

5. U nhú biểu mô

III. Chèn ép từ bên ngoài

A. Viêm đốt sống cổ

B. Gai đốt sống

C. Áp xe và u sau họng

D. To tuyến giáp

E. Túi phì Zenker

F. Chèn ép mạch máu

1. Dòng mạch dưới đòn phái lạc chỗ

2. Dòng mạch chủ nằm bên phải

3. To nhú trái

4. Phình động mạch chủ

G. U trung thất sau

H. U tuy, viêm tuy

I. Mẫu tự và xơ hóa sau cắt dây phế vị

**Ghi chú:** Một số thương tổn có thể xuất hiện tại bất cứ một nơi nào trên đường ruột còn một số thương tổn khác xuất hiện tại một vị trí đặc biệt.

Các nơron này tiết ra cholin và histamin và đóng vai trò quyết định duy nhất hoạt tính cơ. Nhu động trong đoạn cơ xương là do hoạt hóa theo trình tự từ trung ương các nơron phân bố thần kinh cơ ở các tủy khác nhau. Khó nuốt vận động của họng là do rối loạn thần kinh cơ làm liệt cơ, đồng thời co bóp không mang tính nhu động hoặc mất động tác mở cơ vòng phần trên thực quản. Mất động tác mở cơ vòng phần trên là do liệt các cơ cầm - móng và các cơ trên móng khác hoặc mất ức chế nuốt của cơ nhẵn - họng. Vì lý do mỗi bên họng đều được phân bổ dây thần kinh cùng bên nên một thương tổn của các nơron vận động nếu chỉ xảy ra một bên thì sẽ dẫn tới liệt họng một bên. Mặc dù các thương tổn cơ xương cũng lôi kéo phần trên thực quản, song các biểu hiện lâm sàng của liệt họng thường che lấp các biểu hiện thương tổn thực quản.

Những bệnh của đoạn cơ nhẵn lôi kéo phần dưới thực quản và cơ vòng phần dưới của thực quản. Cơ nhẵn này được phân bố thần kinh bởi thành phần đối giao cảm của các sợi phế vị trước hạch và các nơron không tiết cholin sau hạch trong chùm hạch mạc treo. Các dây thần kinh này có tác động ưu thế là ức chế cơ vòng phần dưới thực quản và gây ra ức chế tiếp theo là co bóp trong thân thực quản. Nhu động trong đoạn này là do các cơ chế thần kinh - cơ trong thành bì thân thực quản. Khó nuốt xảy ra khi các cơ bóp nhu động yếu hoặc không mang tính nhu động hoặc nếu cơ vòng dưới không mở ra được bình thường. Mất sức co bóp xảy ra do yếu cơ, như trong xơ cứng bì hoặc mất các nơron mạc treo, như trong bệnh không giãn cơ tròn. Người ta không hiểu được nguyên nhân đồng thời khởi sự co bóp diễn hình như trong co thắt thực quản lan tỏa. Giảm ức chế nuốt của cơ vòng thực quản dưới đi kèm một khuyết tật trong các dây thần kinh ức chế phân bố cơ vòng và là nguyên nhân chính gây khó nuốt trong bệnh không giãn cơ tròn. Các nguyên nhân gây khó nuốt vận động được trình bày trong bảng 32-2. Các nguyên nhân quan trọng là không giãn cơ tròn, co thắt thực quản lan tỏa và các rối loạn vận động có liên quan, liệt họng, không giãn cơ tròn nhẵn - họng và bệnh cứng bì thực quản.

**Bảng 32-2. Các nguyên nhân gây khó nuốt vận động (nguyên nhân thần kinh cơ)**

I. Khó khởi động phản xạ nuốt

A. Các thương tổn mềm và liệt họng

B. Vô cảm mềm họng

C. Mất nước bọt

D. Các thương tổn thành phần cảm giác của dây phế vị và các dây thần kinh họng họng.

E. Thương tổn của trung tâm nuốt

II. Các rối loạn của cơ xương họng và thực quản

A. yếu cơ

1. Thương tổn nơron vận động phần dưới (liệt họng này)

a. Tai biến mạch máu não

b. Bệnh nơron vận động

c. Viêm tuy xám

d. Viêm da dây thần kinh

e. Xơ teo cơ một bên

- I. Rối loạn tự chủ mang tính chất gia đình  
 2. Thần kinh - cơ  
 a. Nhuộm cơ năng  
 3. Các bệnh cơ  
 a. Viêm da cơ  
 b. Viêm da - cơ  
 c. Các bệnh cơ (loạn dưỡng trương lực cơ, bệnh cơ mắt - họng)
- B. Khô khát đồng thời các co bóp hoặc giảm ức chế nuốt
- Họng và phần trên thực quản
    - Bệnh đại
    - Hội chứng dày ống cứng
    - Bệnh đường ngoại tháp
    - Các thương tổn neuron vận động tầng trên (liệt hành tuy giật)
  - Cơ vòng thực quản trên
    - Liệt các cơ trên móng (các nguyên nhân giống như trong liệt họng)
    - Không giãn cơ trên móng - hầu
- III. Các rối loạn của cơ nhún thực quản
- A. Liệt thần thực quản gây co bóp yếu
- Cứng bì và các bệnh keo của huyết quản liên hệ
  - Loạn dinh dưỡng trương lực cơ
  - Bệnh thần kinh cơ do chuyển hóa (nhồi tinh bột, rượu? dài đường?)
  - Không giãn cơ trên (kinh diển)
- B. Khô khát đồng thời co bóp hoặc giảm ức chế nuốt
- Thân thực quản
    - Co thắt thực quản lan tỏa
    - Không giãn cơ trên (nặng)
    - Các biến thái của co thắt thực quản lan tỏa
  - Cơ vòng phần dưới thực quản
    - Không giãn cơ trên
      - Sơ phát
      - Thứ phát
- (a) Bệnh Chagas  
 (b) Carcinom  
 (c) U lympho  
 (d) Hội chứng tắc ruột già  
 (e) Các độc tố và thuốc  
 (f) Tia xạ
- b. Vòng (co thắt) cơ phần dưới thực quản.

#### TIẾP CẬM NGƯỜI BỆNH KHÓ NUỐT

\* Bệnh sù: Bệnh sù có thể cung ứng một chẩn đoán được xem là đúng trong hơn 80 phần trăm số người bệnh. Tuy nhiên ăn gây khó nuốt là một thông tin hữu ích. Nếu chỉ khó nuốt các thức ăn rắn thì có nghĩa là khó nuốt cơ học với một khẩu kinh không hẹp lầm. Có thể đẩy viên thức ăn mắc kẹt đi qua chỗ hẹp bằng cách cho uống nước. Nếu tắc nghẽn nhiều thì khó nuốt vẫn xảy ra với cả thức ăn lỏng lẫn thức ăn đặc. Trái lại, nếu là khó nuốt vận động do không giãn cơ trên và do co thắt thực quản lan tỏa thì cả thức ăn lỏng lẫn thức ăn đặc đều gây khó nuốt ngang nhau ngay lúc bắt đầu nuốt. Người bệnh cũng bị khó nuốt thức ăn đặc không phụ thuộc tư thế và khó nuốt thức ăn lỏng ở tư thế nằm nhưng vẫn nuốt được ở tư thế đứng. Nếu xuất hiện co thắt do bệnh loét ở những bệnh nhân này thì khó nuốt trở nên dai dẳng hơn.

Thời gian tiến triển của khó nuốt cũng giúp ích cho chẩn đoán. Tạm thời khó nuốt trong một thời gian ngắn có thể do một quá trình viêm. Khó nuốt tuần tiếng vài tuần tới vài tháng gọi là carcinom thực quản. Khó nuốt từng đợt kéo dài trong vài năm biểu thị một bệnh lành tính và là điểm đặc trưng của một bệnh vòng thực quản phần dưới.

Khu trú của khó nuốt cũng giúp ích chẩn đoán nếu được mô tả là ở trong lồng ngực, ở đó vị trí khó nuốt thường tương quan với vị trí tắc nghẽn thực quản. Tuy nhiên, khu trú của khó nuốt ở cổ lại không có giá trị chẩn đoán là vì các tổn thương ở họng. Ở thực quản vùng cổ và thậm chí cả phần dưới thực quản cũng có thể khiến người bệnh trì giác khó nuốt ở cổ.

Các triệu chứng kết hợp với nhau là những dấu mốc chẩn đoán quan trọng. Trào thức ăn qua mũi và hít phải thức ăn vào khí phế quản khi nuốt là dấu hiệu

của liệt hầu hoặc rò khí - thực quản. Hít phải thức ăn vào khí phế quản không liên quan đến nuốt có thể là do bệnh không giãn cổ trướng, bệnh tái phát Zenker, hoặc do trào ngược dạ dày - thực quản. Sút cân nặng không tương xứng với khó nuốt là triệu chứng rất khả nghi của carcinoma. Khí giọng khàn có trước khó nuốt thì thường vẫn hàng đầu thường là ở thanh quản. Giọng khàn tiếp theo khó nuốt có thể gọi ý thương tổn dây thần kinh thanh quản quặt ngược do carcinoma thực quản lan ra ngoài khỏi thành thực quản. Dùi khi khản tiếng có thể do viêm thanh quản vi lượng trào ngược dạ dày thực quản. Sự kết hợp các triệu chứng thanh quản với khó nuốt cũng thấy trong dù các loại bệnh thần kinh cơ. Nếu gọi ý một thương tổn trong phần xa của thực quản. Khó khăn một bên kèm khó nuốt là triệu chứng một khối u trung thất định lôi đến thực quản và một phế quản gốc. Đau ngực kèm khó nuốt thấy trong co thắt thực quản lan tỏa và trong các rối loạn vận động có liên quan. Đau ngực giống như các cơn co thắt thực quản lan tỏa cũng xảy ra trong bệnh không giãn cổ trướng cấp tính do vi khuẩn ăn quá kim. Một tiền sử rất vùng tam và luồng trào ngược kéo dài trước khi khó nuốt là chỉ dẫn bệnh co khít do loét. Tương tự một tiền sử đặt ống mũi dạ dày dài ngày, tiền sử uống phái chất ăn mòn niêm mạc, liệu pháp tia xạ trước đó, hoặc có kèm các bệnh da - niêm mạc có thể cung cấp nguyên nhân co khít thực quản. Nếu có triệu chứng nuốt đau thì phải nghĩ có viêm thực quản do nấm hoặc herpes, nhất là ở những người suy yếu có bệnh carcinoma hay những người đang dùng liệu pháp hóa miễn dịch.

• **Khám thực thể** Khám thực thể là bộ phận quan trọng trong chẩn đoán bệnh khó nuốt vận động do bệnh cơ - xương, thần kinh và bệnh mồm-hầu. Các dấu hiệu liệt hành tủy hoặc giả hành tủy, gồm loạn vận ngôn, loạn phát âm, sụp má, teo lưỡi và phản xạ xương hàm không tự chủ quá mạnh, ngoài bằng chứng là bệnh thần kinh cổ toàn thể phải được thăm khám kỹ luồng. Phải khám cổ xem có to tuyến giáp hay một dị thường gai sống không. Khám kỹ mồm và họng sẽ phát hiện các thương tổn khả dĩ gây cảm trở thức ăn đi từ mồm hay thực quản vì lý do đau hay tắc nghẽn. Những thay đổi trên da và các dấu chỉ có thể gợi ra một chẩn đoán cũng bì và các bệnh tạo kẽo của huyết quản khác, hoặc các bệnh da niêm mạc như phỏng nước dạng pemphigus hoặc tiêu thượng bì có thể dính lôi đến

thực quản. Có thể thấy rõ các bệnh có di căn hạch và gan. Có thể có các biến chứng của viêm phổi do hít cấp tính hay hít mạn tính.

• **Kỹ thuật chẩn đoán** Khó nuốt là một trong các triệu chứng chính của bệnh thực quản và bao giờ cũng có thể tìm ra được một nguyên nhân của triệu chứng này. Do vậy hít thấy mọi người bệnh có triệu chứng khó nuốt phải được thăm khám dày dặn cho đến khi xác định được một nguyên nhân đặc hiệu. Điều này đặc biệt quan trọng bởi vì kết quả điều trị tùy thuộc nguyên nhân có bản ghi khó nuốt. Cho uống barit rồi chụp động bằng radiograph, xem thực quản do dày kèm sinh thiết và thử nghiệm tế bào học, và nghiên cứu tính di chuyển của thực quản là các biện pháp cần đoán chính.

### 33. KHÓ TIÊU

**Khó tiêu** (indigestion, dyspepsia) là một thuật ngữ thường được người bệnh dùng để mô tả dù loại các triệu chứng nói chung được đánh giá là âm ỉ (distress) sau khi ăn. Thuật ngữ này không mang tính đặc hiệu và có thể không có cùng một nghĩa đối với người bệnh và thày thuốc. Do vậy, trong việc tiếp cận người bệnh có triệu chứng khó tiêu thì điều quan trọng đối với người thày thuốc là phải gởi ra sự mô tả chính xác chứng đau. Với một số người bệnh, khó tiêu là cảm giác đau bụng thực sự, cảm giác nặng bụng hay nóng rát sau mũi ức (heartburn). Một số khác có thể dùng từ này để mô tả một cảm giác đầy bụng hay một cảm giác mơ hồ là tiêu hóa đã không diễn biến tự nhiên. Còn một số khác thì dùng từ này để mô tả hiện tượng ợ, một cảm giác thừa hơi, hoặc ợ hơi. Những chứng đau như vậy sẽ được xem xét trong chương này. Những điều bàn luận khác liên hệ mật thiết đến các triệu chứng khó nuốt, chán ăn, buồn nôn và nôn (chương 32 và 34).

Sau khi nắm chắc được cách định nghĩa khó tiêu của người bệnh rồi, thì điều quan trọng là phải xác định (1) vị trí và thời gian kéo dài của cảm giác đó, (2) quan hệ thời gian giữa các triệu chứng với việc ăn uống, (3) mối quan hệ khả dĩ giữa các triệu chứng với các bữa ăn có các thức ăn đặc hiệu (ví dụ: sắn, thức ăn có chất béo) hoặc thuốc men.

Khó tiêu có thể kết hợp với các bệnh đường dạ dày

- ruột hoặc các trạng thái bệnh lý ở các bộ có quan hệ khác. Như là một kết quả thăm khám làm sàng và labo có hệ thống, thường người ta có thể chứng minh được một quá trình sinh lý bệnh học đã gây ra các triệu chứng trong một trường hợp khó tiêu nào đó. Tuy vậy, thường thì không đưa ra được một cách lý giải minh bạch căn nguyên của chứng khó tiêu của người bệnh. Những trường hợp như vậy thường được gọi là "khó tiêu chức năng" với một ham ý chắc chắn rằng các yếu tố tâm thần là cơ sở của chứng đau. Mặc dù rõ ràng là các yếu tố tâm lý có thể đưa đến các triệu chứng khó tiêu, song việc mệnh danh "khó tiêu chức năng" là khi là một cách lý giải thỏa mãn, chỉ để lấp lửng cách mô tả các triệu chứng của người bệnh mà thôi. Hơn nữa, dựa trên các nghiên cứu điện sinh lý học của ruột thì chắc là một số trường hợp khó tiêu chức năng bắt nguồn từ những xáo trộn tế nhị của tinh chuyển vận dạ dày - ruột. Thực vậy một số bệnh nhân có cảm giác khó tiêu chức năng còn có những triệu chứng khác của ruột kích thích, gợi ra một rối loạn lan tỏa tinh chuyển vận của đường dạ dày - ruột.

## CÁC HỘI CHỨNG THƯỜNG ĐƯỢC MÔ TẢ LÀ KHÓ TIÊU

**ĐAU** Các kiểu đau Nếu hỏi kỹ kiểu đau sẽ có thể mang lại thông tin chẩn đoán quan trọng. Đau bụng thực sự phải qua trung gian các dây thần kinh nội tạng hướng tâm đi theo các đường dây thần kinh giao cảm vùng bụng (xem chương 5). Đau nội tạng thường được mô tả là mang bản chất đau âm ỉ, khu trú ở đường giữa cổ lồng ngực hoặc mô tả là cảm giác dày hay nặng bụng. Vị trí của cảm giác đau này thường tương ứng với tầm phân đoạn của phần bộ thần kinh nội tạng chịu ảnh hưởng. Người ta có thể gây thực nghiệm đau tạng trong bụng bằng cách làm sảng áp lực một cách giả tạo trong một tang rộng. Thường thì cảm giác đau này là do căng hay co cơ quá mức của một tang. Viêm thường làm giảm nguồn đau do một kích thích như vậy.

Đau nội tạng trong chứng khó tiêu phải phân biệt với các kiểu đau nhói khu trú của nhiều quá trình đau bụng cấp có liên quan đến màng bụng. Ngược lại với đau nội tạng thực sự, kiểu đau này phải thông qua vai trò trung gian các dây thần kinh não - tuy hướng tâm.

Theo quan điểm của bản chất lan tỏa của đau nội tạng trong khoang bụng thực sự thì đau nội tạng

dẫn tới nguyên nhân là di từ vị trí của đau và làm phân đoạn tương ứng của phần bộ thần kinh; tuy vậy, trong bất cứ vùng phân đoạn nào đều không có cách nào xác định xem tang nào trong số nhiều tang là nguồn gốc của đau (Bảng 33-1). Các nguyên tắc sau đây đã được mô tả ở chương 5, là hữu ích: *Đau dưới xương ức* nguồn gốc dạ dày-ruột thường xuất phát từ các rối loạn của thực quản hoặc tim vị của dạ dày. Vì lý do đau tại vùng này thường bắt nguồn từ tim nên phải xem xét kỹ lưỡng và loại trừ bệnh tim. *Đau thượng vị* thường có nguồn gốc từ dạ dày, ruột tá, mật hoặc tụy (thường vị cũng là một vị trí thường gặp đối với đau "chức năng"). Là vì các quá trình bệnh lý trong đường dẫn mật hoặc tụy trở nên ngày càng rõ, nên đau có thể chỉ ở một bên hoặc khu trú, ví dụ đau đường mật ở vùng hạ sườn phải tối đỉnh xuống hông hò vai, và đau do tụy khu trú ở hạ sườn trái và sau lưng. *Đau quanh rốn* thường đi kèm với bệnh ruột non. *Đau dưới rốn* thường có nguồn gốc ruột thừa, đại tràng hoặc thận nhỏ.

**Liên quan về thời gian** Việc sắp xếp các mối quan hệ thời gian của các triệu chứng của người bệnh thường cho các dấu mồi bổ sung cho chẩn đoán. Điều quan trọng là phải nắm chắc xem các triệu chứng có *hẳng định* hay không (hiện diện liên tục suốt các thời kỳ dài), chẳng hạn như có thể xảy ra với một carcinom dạ dày đang thâm nhiễm hay *cách hỏi* như trong viêm dạ dày cấp tính hay cơn đau tái mặt. Các triệu chứng có thể xuất hiện theo kiểu ngày đêm như trong trường hợp viêm thực quản có luồng trào ngược thì đau thường xuất hiện ban đêm và khi nằm. Đau khiến người bệnh phải thức dậy lúc đang ngủ giấc thường hay xảy ra nhất với bệnh loét tá tràng. Dù khi các triệu chứng xuất hiện theo mùa, như trong bệnh loét, một số người bệnh cảm thấy khó chịu về mùa xuân và mùa thu nhiều hơn các mùa khác.

Một yếu tố khác giúp cho chẩn đoán mối quan hệ giữa đau với thức ăn. Các triệu chứng *đau ngay sau bữa ăn* có thể phản ánh bệnh thực quản, viêm dạ dày cấp tính hoặc carcinom dạ dày. *Khó tiêu xảy ra chậm sau bữa ăn*, nghĩa là xảy ra nhiều giờ sau khi ăn, có thể phản ánh tình trạng dạ dày không tiêu hóa hết thức ăn, như trong tắc môn vị hoặc mất trương lực dạ dày, hoặc trong bệnh loét tá tràng. Trong trường hợp này đau là do niêm mạc vẫn bị loét bị kích thích bởi acid do dạ dày tiết ra mà không được thức ăn trung hòa. Ngược lại hết đau sau khi ăn hoặc

sau khi dùng các thuốc chống acid là điểm đặc trưng của loét tá tràng và người ta cho rằng là do hiện tượng trung hòa acid. Khó tiêu xảy ra chậm sau bữa

ăn cũng có thể do các quá trình tiêu hóa và hấp thụ bị ảnh hưởng như trong thiếu năng suy.

**Bảng 23-1. Phân bố đau nội tạng và các ví dụ về các bệnh thường dinh lúu dẫn ra quan đặc hiệu**

Cơ quan	Vị trí đau	Các ví dụ về bệnh
Thực quản	Dưới ức, thượng vị	Viêm thực quản do loét co khít, co thắt thực quản, carcinom.
Dạ dày	Thượng vị	Viêm dạ dày, loét dạ dày, carcinom.
Tá tràng (các đoạn I và II)	Thượng vị	Loét tá tràng
Ruột non (ngoại trừ các đoạn I và II tá tràng)	Quanh rốn	Viêm dạ dày - ruột nhiễm trùng, viêm ruột non cục bộ, u lympho, tắc ruột
Túi mật	Thượng vị, hạ sườn phải, sau trên phái	Sỏi mật, viêm túi mật
Tuy	Thượng vị, hạ sườn trái/phía sau trái	Viêm tuy, carcinom tuy
Gan	Hạ sườn phải	Viêm gan, xơ gan, gan xung huyết
Đại tràng	Dưới rốn	Viêm đại tràng nhiễm trùng, viêm loét, carcinom bẩm胎

Điều quan trọng là phải nhận biết được các kiểu đau và các mối liên quan tới thức ăn được mô tả ở trên là những vấn đề tổng quát, và nhiều trường hợp không phù hợp với các mô tả trong "sách giáo khoa" kinh điển. Chẳng hạn, mặc dù đau chỉ giới hạn ở hạ sườn phải thường do bệnh túi mật, song chừng một nửa số người mắc bệnh này lại chỉ thấy đau ở thượng vị. Tương tự, có một số người bệnh loét dạ dày khởi đau sau khi uống thuốc kháng acid, trong khi những người khác có chứng khó tiêu chức năng và thậm chí bị carcinom cũng thấy khởi đau với thuốc kháng acid.

**Chứng ợ nóng** Chứng ợ nóng là một cảm giác nóng hoặc rất đới xúng ức hoặc ở thượng vị xuyên lên cổ và đôi khi lan ra cánh tay. Ợ nóng đôi khi thường thấy ở người bình thường, song chứng ợ nóng nặng và hay xảy ra thì nói chung là một biểu hiện của mất chức năng thực quản. Chứng ợ nóng có thể do hoạt tính vận động bất thường hoặc do căng thẳng

quản, do trào ngược acid hay nước mít lên thực quản, hoặc do kích ứng trực tiếp niêm mạc thực quản (viêm thực quản).

Chứng ợ nóng thường thấy kết hợp nhiều nhất với trào ngược (xem chương 234). Trong bệnh này, chứng ợ nóng xuất hiện sau một bữa ăn no khi người bệnh cùi xuống hoặc nằm ngửa. Có thể ợ nóng xong thì xuất hiện trong momen một chất dịch có thể là mặn, chua (dịch vị) hoặc đắng và xanh hay vàng (dịch mật). Chứng ợ nóng có thể xuất hiện sau khi ăn một số thức ăn nào đó (ví dụ nước ép quả chanh) hoặc một số thuốc (ví dụ rượu hay aspirin). Điểm đặc trưng của chứng ợ nóng là đỡ nhanh, thậm chí chỉ tạm thời, bằng thuốc chống toàn.

Chứng ợ nóng có thể xuất hiện mà không tìm thấy một bệnh nào hay một rối loạn vận động bệnh lý nào cả. Trong trường hợp này, chứng ợ nóng thường tiếp theo nuốt phai hơi, là một cách người bệnh làm

cho đồ khó chịu, và thường được quy cho là các yếu tố tâm lý vì chúng có cách lý giải nào khác.

**Không dung nạp thức ăn** Ở một số người, một số thức ăn hay typ thức ăn đặc hiệu tỏ ra có liên quan đến chứng khó tiêu. Thu thập đây đủ các thông tin loại này đối với giúp ích rất nhiều cho việc điều trị chẩn đoán bệnh cần.

Một số thức ăn có thể ít được dung nạp vì lý do chắc chắn của chúng. Những người mắc bệnh co khít hoặc carcinomas thực quản có thể dung nạp tốt thức ăn lỏng song có thể cảm thấy khó chịu, nhất là cảm giác khó chịu dưới mũi ức, sau khi ăn thử ăn đặc (xem chương 234). Một số thức ăn có thể dung nạp tối thiểu do tiêu hóa hoặc hấp thu kém ở ruột. Trường hợp này có thể xảy ra sau khi ăn các thức ăn có nhiều chất béo ở những người mắc bệnh tay hay bệnh đường mật. Nước quả chanh, với pH tương đối thấp, thường gây ra các triệu chứng ở những người mắc bệnh loét dạ dày hay viêm thực quản do loét.

Một số người có thể *thiếu hay không có*, bẩm sinh hay mắc phải, một enzym đặc hiệu cần cho sự hấp thu một số chất dinh dưỡng nào đó ở ruột. Một ví dụ là thiếu hụt men lactaza, một enzym của niêm mạc ruột làm nhiệm vụ thủy phân lactose. Những người thiếu hụt men lactaza uống sữa (có chứa lactose) sẽ gây ra đau bụng, chướng bụng, là lỏng và đầy hơi (xem chương 237). Tương tự, một số chất có thể sinh ra hậu quả toàn thân nặng nề là vi ở người bệnh các *khoảng* *tự sinh hóa học* có thể khiến các chất này trở nên đặc biệt nguy hiểm. Một ví dụ này là sự không dung nạp galactose ở những người tăng galactosa - máu (xem chương 314).

Có một số các trường hợp khác trong đó những thức ăn đặc hiệu kèm theo dung nạp. Chẳng hạn, một số thức ăn có thể phát khởi các phản ứng dị ứng mà phải được nghĩ tới nếu các triệu chứng xảy ra ngay sau khi ăn, tái phát khi thử xét, và có kèm các triệu chứng dị ứng khác như sưng môi, mày đay, phù mạch, hen, hoặc hiểm hơn, sốc phản vệ. Các thức ăn khác có thể gây ra các *hậu quả độc tính* đối với đường ruột ở những người có nguy cơ (ví dụ gluten ở người mắc bệnh la chảy mồ).

Các cơ chế được mô tả ở trên không lý giải được phần lớn các tình huống lâm sàng trong đó khó tiêu đi kèm với một số thức ăn nào đó. Chẳng hạn, một tiền sử không dung nạp thức ăn có chất béo hoặc

không thể ăn được các thức ăn có giá trị thường được ghi nhận ở người bệnh có chứng khó tiêu. Tuy vậy các cơ chế chỉ phối việc gây ra triệu chứng trong các trường hợp này vẫn chưa được sáng tỏ.

### **CHỨNG MUỐT HƠI, Ủ HƠI, ĐẦY HƠI**

Một số các hội chứng lâm sàng thông thường có thể được người bệnh mô tả là khó tiêu có vẻ liên quan đến số lượng hơi gia tăng hoặc tinh nhạy cảm với hơi gia tăng trong đường ruột.

**Muối hơi** Những người bệnh phản nản có *o hơi* nhiều lần, mạn tính có thể được quan sát thấy *o hơi* sau khi nuốt hơi, mà phần lớn là hơi di xuống thực quản rồi *q ra*. Do vậy, *o hơi* quá nhiều là do *nuốt hơi* hoặc *nuốt không khí*, chứ không phải sinh ra quá thừa trong dạ dày hay ruột non. Nuốt hơi mức độ nào đấy xảy ra ở người bình thường, song một số lại nuốt chúng không khí quá nhiều vì lý do có một nỗi lo âu dai dẳng, vì ăn nhanh, dùng đồ uống có carbonat, nhai kẹo, chảy nhỏ giọt sau mũi hoặc dùng bộ răng giả không khít. Là vì *o hơi*, sau khi nuốt hơi, có thể tạo ra một cảm giác dễ chịu nhất thời cho người bệnh, nên có thể hình thành một vòng luẩn quẩn nuốt hơi và *o hơi*.

Chừng 20 tới 60 phần trăm hơi trong ruột được xem là không khí được nuốt vào. Là vì  $N_2$ (nito) và  $O_2$  (oxy) là các khí duy nhất hiện diện trong khí quyển với những nồng độ đáng kể và vì lý do chúng không được sản sinh ra trong đường dạ dày - ruột nên việc phát hiện các khí này trong ruột bằng kỹ thuật phân tích khí hơi sẽ cho biết là không khí phải là nguồn khí được nuốt vào. Không khí được nuốt vào nếu không *o ra* được thì sẽ di xuống dạ dày và ruột. Không khí nuốt vào tích lại trong dạ dày có thể khiến bụng đầy hơi và căng và chụp röntgen ở bụng sẽ thấy đầy hơi trong dạ dày và ruột. Phẫu hợp triệu chứng này gọi là *hội chứng nối bụng dạ dày* có thể xuất hiện khi một người bệnh nằm ngủ sau một bữa ăn no thành thử không khí "tích" lại trong dạ dày phía dưới tim vì bằng cách châm lèn dịch và không thể *o ra* được. Giảm dạ dày cấp diễn vi nuốt không khí đôi khi có thể sinh ra những cơn đau nhói giống các cơn đau thắt ngực. Không khí nuốt vào di sói được dạ dày có thể gây chướng bụng sola lan hoặc bị tích tụ lại gốc tý của đại tràng. Tình huống sau này gọi là *hội chứng gấp gốc tý* mà nét đặc trưng là một cảm giác đầy ứ ở hạ sườn trái và xuyên sang bên trái lồng ngực. Đau thường giảm

đi sau khi đại tiện hoặc q hơi ra. Chẩn đoán được gọi ra do thấy gỗ trong tảng lén ở phần cực bên trái của phần trên khoang bụng khi thăm khám thực thể hoặc chụp röntgen ở bụng thấy một lượng khí lớn nằm trong góc ty của đại tràng.

**Ù hơi, phồng hơi và sảng hơi** Mặc dù mọi người cho rằng các cảm giác đau và phồng hơi khắp ổ bụng thường do những lượng hơi quá nhiều trong ruột song các kết quả nghiên cứu bằng kỹ thuật dày sẹch hơi ra khỏi ruột lại gợi ra rằng những người bệnh than phiền có quá nhiều hơi thực ra lại có thể tích hơi bình thường trong ruột. Điều dị thường hàng đầu sinh ra phồng hơi chúc năng và dae ở những người như vậy có vẻ là một hiện tượng rối loạn vận động khiến người bệnh trì giác thấy đau vì một thể tích hơi trong ruột mà những người bình thường vẫn chưa dựng được. Hoặc giả tính vận động của ruột nó thể là bình thường ở những người như vậy song họ lại có thể đáp ứng quá mức với những xung động bình thường xuất phát từ đường ruột.

Một nguyên nhân quan trọng của hơi trong đường ruột là tác dụng men men của vi khuẩn ruột đối với carbohydrate và protein chất trong lồng ruột. Bình thường ra, các vi khuẩn như vậy chỉ hiện diện trong đại tràng và các khí chính được sinh ra là CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub> (không hề những lượng nhỏ các khí có mùi khiến tạo ra một mùi đặc trưng của rác). Ở phần trên ruột non CO<sub>2</sub> cũng được sinh ra nếu acid chlorhydric của dạ dày hoặc các acid béo ăn vào được bicarbonat trung hòa (điều này có thể lý giải, một phần, chứng khó tiêu đi kèm với thức ăn nhiều chất béo).

Ngoài ra, chúng một phần do cư dân người lớn sinh ra những lượng CH<sub>4</sub> (methan) đáng kể trong đại tràng, một đặc điểm có vẻ mang tính trạng có tính chất già dinh và không liên quan đến thức ăn. Một tình trạng gia tăng các khí sản sinh ra trong lồng ruột với hậu quả chướng bụng, phồng hơi và đầy hơi sau khi ăn một số thực phẩm nào đó như rau và một số hạt có chứa những lượng đáng kể carbohydrate không thể hấp thu được di xuống ruột kết nối chúng cung cấp cơ chất tạo ra khí cho vi khuẩn cư trú tại đó. Một ví dụ điển hình là trường hợp các hạt đậu có chứa các oligosaccharid mà các enzym niêm mạc ruột non không thể tích ra được. Như đã nhấn mạnh ở trên, sự sản sinh gia tăng khí trong lồng ruột cũng có thể diễn ra ở những người bệnh có các

trạng thái hấp thu carbohydrate như kém hấp thu lactose do thiếu hụt men lactaza. Sự cư trú không bình thường của vi khuẩn trong ruột non (hội chứng tăng sinh vi khuẩn) hoặc nhiễm trùng do Giardia lamblia cũng có thể làm gia tăng sản sinh hơi trong lồng ruột gây ra chướng bụng, đau bụng, ỉa lỏng và đầy hơi.

## KHÓ TIÊU DO BỆNH NGOÀI ĐƯỜNG RUỘT

Một số bệnh ngoài đường ruột có thể gây ra khó tiêu do các cơ chế ít được biết đến. Chẳng hạn khó tiêu có thể là triệu chứng trong suy tim, lao phổi, bệnh ung thư và tăng urê-ma. Tương tự, có đủ các loại thuốc như aspirin các thuốc chống viêm không thuộc nhóm corticoid và các corticoid có thể gây ra triệu chứng khó tiêu vì lý do các thuốc tinh sinh học của chúng.

## TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG KHÓ TIÊU

Khó tiêu được xem là vấn đề chẩn đoán khó khăn, một thách thức vì lý do bản chất không đặc hiệu trong cách biểu hiện của nó. Điều cơ bản trong việc đánh giá chứng khó tiêu là có được nội dung mô tả chi tiết và rõ ràng các triệu chứng đặc hiệu, nhất là cách người bệnh định nghĩa thuật ngữ khó tiêu. Bản chất chứng khó tiêu, tần số và thời gian xuất hiện của nó, mối quan hệ của nó với các bữa ăn, và những tính hoang đặc biệt, khiến nó vướng phải hoặc thuyền giảm phải được làm sáng tỏ. Các triệu chứng tiêu hóa đi kèm như buồn nôn và nôn, các lần đại tiện không bình thường, ỉa lỏng, ỉa mờ và ỉa phân đen phải được xem xét và phải đánh giá được tình trạng dinh dưỡng, sức khỏe ăn và những thay đổi trọng lượng. Phải hỏi kỹ bệnh sử trong việc đánh giá tổng trạng người bệnh, kể cả sự hiện diện khả dĩ các bệnh ngoài ruột có thể sinh ra chứng khó tiêu. Việc đánh giá kỹ lưỡng các yếu tố tâm lý là điều must chót là vì chúng thường đóng vai trò cản nguyên hay góp phần vào những vấn đề của người bệnh. Sự lo âu, các triệu chứng trầm cảm và hysteria có tầm quan trọng đặc biệt. Khám thực thể ít khi xác lập được chẩn đoán đặc hiệu, song có thể hữu ích trong việc phát hiện các bệnh trong các bộ cơ quan khác khả dĩ ảnh hưởng đến hoạt động của ruột (ví dụ suy tim xang huyết). Phải xét nghiệm phân xem có máu kin đáo không và xem phân.

Có cần tiếp tục thăm dò nữa hay không là tùy bản chất riêng biệt của điều phản nản của người bệnh và tuổi người bệnh (chẳng hạn khả năng ung thư dạ dày-ruột nhiều hơn ở người lớn tuổi). Dau bụng có thể đánh giá bằng chụp röntgen thực quản, dạ dày, ruột non, ruột kết, tụy và đường ruột. Soi thực quản dạ dày, nội soi chụp ray đường mật, soi đại tràng sạch mà hoặc soi ruột kết cũng có thể hữu ích hoặc cần thiết. Một khác, ở người bệnh dưới 30 tuổi có đau thường vị diễn hình của bệnh loét thì các kỹ thuật chẩn đoán thường quy chưa chắc đã phát hiện được các bệnh nặng (chẳng hạn như carcinom dạ dày) và thường cho kết quả âm tính; do vậy, việc thử dùng thuốc chống acid theo kinh nghiệm hoặc các thuốc phòng bể  $H_2$  có thể là thích hợp trước khi tiến hành xét chẩn đoán khác. Ở những người kêu hay q hơi thì chỉ cần chứng minh rằng xuất hơi sinh ra các triệu chứng đó là đủ xác nhận chẩn đoán và giúp người bệnh bi được tập quán này. Những người bệnh phản nản có hơi quá nhiều, phồng hơi, chướng bụng và q hơi phải được hỏi kỹ về khẩu vị và quan hệ giữa các triệu chứng với các thức ăn đặc biệt. Trong một số trường hợp, việc loại bỏ một số thực phẩm khỏi chế độ ăn (ví dụ sữa) rồi thử cho ăn lại có thể xác nhận vai trò của thực phẩm này trong việc gây ra các triệu chứng của người bệnh. Trong các trường hợp khác, việc đánh giá chỉ tiết hơn, gồm xét nghiệm phân tìm sợi cao, chất béo và các ký sinh vật như Giardia lamblia, làm xét hơi thử phát hiện kèm tiếp theo carbohydrate và các thử nghiệm tính vận động của ruột có thể là hữu ích.

Ngay cả sau khi có đầy đủ các xét nghiệm chẩn đoán kỹ lưỡng rồi, nhiều trường hợp khó tiêu hóa m vẫn chưa lý giải được rõ ràng. Một số trong các trường hợp này có nguyên nhân tâm lý và có thể đáp ứng với trị liệu tâm thần học. Một số khác được xem là những rối loạn tinh tế về mặt sinh lý không thể phát hiện được gì bằng các phương pháp chẩn đoán thông dụng sẵn có. Trong một số trường hợp khác, dùng thử các thuốc đối kháng dopamin theo kinh nghiệm, làm tăng tính vận động dạ dày - ruột có thể là hữu ích. Còn một số trường hợp khác được xem là giai đoạn đầu của một bệnh thực sự và chỉ có thể chẩn đoán được bằng các kỹ thuật thông thường vào giai đoạn muộn hơn mà thôi. Do vậy, việc đánh giá chung cục chừng khó tiêu dời hỏi người thầy thuốc khám bệnh phải cực kỳ nhạy bén, cẩn cù và nhiệt tâm.

## 34. CHÁN ĂN, BUỒN NÔN VÀ NÔN

**CHÁN ĂN** Chán ăn hoặc mất cảm giác thèm ăn là một triệu chứng đáng chú ý trong rất nhiều chứng bệnh ruột và ngoài ruột. Phải phân biệt rõ ràng chán ăn với cảm giác no nê và với sự không dung nạp thức ăn đặc hiệu nào đó. Chán ăn xuất hiện trong nhiều bệnh và vì vậy bản thân nó là có giá trị chẩn đoán đặc hiệu. Người ta còn ít biết đến cơ chế theo đó cảm giác đói và cảm giác thèm ăn bị thay đổi trong các tình trạng bệnh lý khác nhau. Bình thường ra, cảm giác muốn ăn được điều hòa bởi hai trung tâm vùng dưới đây - một "trung tâm cho ăn" ("feeding center") ở bên và một "trung tâm no" ở bụng giữa. Trung tâm sau ức chế trung tâm ăn tiếp theo một bữa ăn, dẫn tới cảm giác no nê. Có một bằng chứng nào đó gọi là rằng chất peptide não - ruột cholecystokinin (CCK) có một tác dụng làm cho no nê và có liên quan đến sự điều hòa ức chế ăn uống.

Chán ăn thường gặp trong các bệnh đường dạ dày - ruột và gan. Chẳng hạn, nó có thể đến trước khi xuất hiện vàng da trong viêm gan hoặc có thể là một triệu chứng nổi bật trong carcinom dạ dày. Khi có bệnh ruột thì phải phân biệt rõ ràng chán ăn với chứng sợ ăn (sitophobia) hoặc sợ ăn thực sự vì lý do có cảm giác khó chịu đi kèm với bệnh này. Trong các trường hợp như vậy, sợ thèm ăn có thể vẫn còn song ăn thì không được. Sợ ăn có thể gấp, chẳng hạn, trong bệnh viêm ruột non cục bộ (nhất là có tắc một phần) hoặc ở người bệnh có loét dạ dày sau khi cắt bỏ toàn phần hoặc một phần.

Chán ăn cũng có thể là một đặc điểm nổi bật của các bệnh nặng ngoài ruột. Chẳng hạn, trong suy tim xung huyết nặng, người bệnh có thể rất chán ăn và thường có kèm nhiễm độc glucosid từ tim. Chán ăn có thể là một triệu chứng chính ở những người bệnh tăng urê-miu, suy hô hấp và các bệnh nội tiết (ví dụ, cường năng cận giáp, bệnh Addison, và giảm năng toàn bộ tuyến yên). Chán ăn cũng thường đi theo những xáo trộn do nguyên nhân tâm lý, chẳng hạn như lo âu và trầm cảm. Chán ăn tâm thần được bàn tới ở chương 73.

**BUỒN NÔN VÀ NÔN** Buồn nôn và nôn có thể xuất hiện riêng rẽ nhau, song nói chung chúng gần

bó với nhau chặt chẽ thành thủ, theo quy tắc, ngoài ta thường cho là một. Buồn nôn nói lên cảm giác muốn nôn ngay lập tức, thường liên quan đến họng hoặc thượng vị. Nôn chỉ là hiện tượng các chất trong dạ dày bị bắt buộc đẩy ra khỏi mồm; nôn of (retching) chỉ một hoạt động hô hấp nhanh, nồng nhẹ thường đến trước khi nôn. Nôn với cực kỳ mạnh là một hình thái đặc biệt của nôn mang một ý nghĩa riêng vì nó có thể là dấu hiệu tăng áp lực nội soi.

Buồn nôn thường có trước hoặc đến sau nôn. Nó thường đi kèm với giảm hoạt tính chức năng của dạ dày và những thay đổi tính chuyển động của ruột tá và ruột non. Đi kèm với buồn nôn nặng thường là có biểu hiện hư biến hoạt tính tự chủ (đặc biệt đối giao cảm): da xanh tái, vã mồ hôi, ứa nước bọt, và đôi khi có kèm hạ huyết áp và nhịp tim chậm (hội chứng cường phế vị). Trong trường hợp này người bệnh cũng thường thấy chán ăn.

Tiếp theo một giai đoạn buồn nôn là một khoảng thời gian ngắn ợ, một trình tự các sự kiện vận động nội tạng và thân thể không tự chủ xuất hiện, dẫn tới nôn. Dạ dày đóng một vai trò tương đối thụ động trong quá trình nôn, lực nôn với chủ yếu là do hệ cơ thành bụng tạo ra. Khi thư giãn dạ dày và cơ vòng dạ dày - ruột, thì sự co bóp mạnh cơ hoành và thành bụng đã làm tăng vọt áp lực trong ổ bụng. Hiện tượng này, cùng với co bóp theo hình vòng của một vị dạ dày, dẫn tới kết quả đẩy các chất chứa trong dạ dày lên thực quản. Rồi áp lực già tăng trong lồng ngực khiến thức ăn trong thực quản chuyển lên mồm. Sự đảo ngược luồng bình thường của nhu động thực quản có thể đóng vai trò trong quá trình này. Phản xạ nôn phản hồi mềm lên trong động tác nôn ngắn không cho thức ăn di vào mũi họng, còn phản xạ đồng thanh môn và ức chế thở ngắt thúc ăn không bị hút vào phổi.

Nôn liên tiếp có thể có những hậu quả tai hại trong một số các con đường khác nhau. Quá trình nôn, nếu mạnh quá có thể làm vỡ thực quản do súc ép (hội chứng Boerhaave) hoặc rách niêm mạc tại vùng gốc tim thực quản, gây ra nôn ra máu ào ào (hội chứng Mallory-Weiss). Nôn dài ngày có thể làm mất nước và mất các chất chéết dạ dày (nhất là acid clohydric), gây nhiễm kiềm chuyển hóa kèm hạ kali máu. Sau cùng, trong các trạng thái suy sụp hệ thần kinh trung ương (hỗn mê...) các chất chứa trong dạ dày có thể hút vào phổi và hậu quả là viêm phổi do hút.

**Cơ chế nôn** Động tác nôn đặt dưới sự kiểm soát của hai trung tâm hành tuy có chức năng riêng biệt: *trung tâm nôn và trung tâm phát động hóa thư thể* (\*). Hai trung tâm này nằm sát cạnh nhau gần các trung tâm khác của thân não điều hòa các chức năng vận mạch và tự chủ. Trung tâm nôn điều hòa và chỉnh hợp động tác nôn thực sự. Nó tiếp nhận kích thích hướng tâm từ đường ruột và các bộ phận khác của cơ thể, từ các trung tâm vỏ não cao hơn, nhất là cơ cầu mô bộ, và từ vùng phát động hóa thư thể. Các dây thần kinh lý tâm quan trọng trong nôn là các dây thần kinh hoành (tới các hoành), các dây thần kinh tuy sống (tới cơ thành bụng) và các dây thần kinh nội tạng ly tâm (tới dạ dày và thực quản). Vùng phát động hóa thư thể cung định vị tại hành tuy song riêng nó không có khả năng đóng vai trò trung gian trong động tác nôn. Hoạt hóa vùng này sẽ tạo ra các xung động ly tâm để tối trung tâm nôn ở hành tuy, đến lượt nó phát khởi động tác nôn. Các thụ thể dopamin trong vùng phát động hóa thư thể có thể được hoạt hóa bởi nhiều kích thích, kể cả thuốc chẳng hạn như apomorphin và levodopa, sau khi khử carboxyl-hóa thành dopamin.

Các dẫn chất phenothiazin chẳng hạn, như prochlorperazine và metoclopramide ức chế các thụ thể dopamin ở não và có thể có hiệu lực chống lại cả buồn nôn và nôn.

Metoclopramide là nguyên mẫu của các chất đối kháng dopamin có chọn lọc gọi là các benzodiazepine. Ngược lại đối với phenothiazin, có tác dụng không chéết cholin, metoclopramide có tác dụng tiệt cholin mạnh. Các tác dụng này, cùng với tác dụng đối kháng dopamin của nó, khiến metoclopramide trở thành một tác nhân hữu ích ngang hoặc hơn các thuốc chẳng hạn như prochlorperazine trong điều trị nôn hoặc buồn nôn. Liều uống thông thường là 10mg bốn lần trong ngày. Metoclopramide cũng có hiệu lực trong việc đẩy nhanh quá trình thanh lọc thực quản, khiến dạ dày đẩy nhanh thức ăn di và rút ngắn đường vận chuyển ruột non. Thuốc này có thể được dùng tiêm tĩnh mạch với liều lượng 1 tới 3mg/kg để dự phòng trước khi dùng các thuốc hóa trị liệu mạnh hơn (ví dụ cisplatin).

**Phản ứng hâm孪ng** Buồn nôn và nôn là những biểu hiện thường gặp của các bệnh thực thể và chức

(\*) *Chemoreceptor trigger zone*.

nóng. Các cơ chế đích thực phát động nôn trong các trạng thái lâm sàng khác nhau thì chưa hiểu biết được đầy đủ khiến việc phân loại các cơ chế có khó khăn. Các phạm trù được nêu ra dưới đây để minh họa một số trong nhiều bệnh có thể có buồn nôn hoặc nôn.

Nhiều *cấp cứu* ở *bụng cấp tính* đưa tới "bụng ngoại khoa" đều có kèm buồn nôn và nôn. Nhất là, nôn có thể gặp trong một quá trình viêm của một nội tạng như trong viêm ruột thừa cấp hoặc viêm túi mật cấp, tắc ruột hoặc viêm phúc mạc cấp.

Trong nhiều bệnh có chứng *khó tiêu mạn tính* (xem chương 33), buồn nôn và nôn có thể là triệu chứng nổi bật. Nôn có thể là tự phát hoặc tự gây ra và có thể dựa đến làm giảm các triệu chứng chẳng hạn như trong bệnh loét không biến chứng. Buồn nôn và nôn có thể đi kèm chuỗi bụng và đau thắt trong các hội chứng nuốt phải hơi. Thường ở những người bệnh có khó tiêu mạn tính, buồn nôn và nôn có thể do các thức ăn đặc biệt gây ra (ví dụ các thức ăn nhiều chất béo) vì các lý do chưa được rõ.

Các bệnh *nhiễm trùng toàn thân cấp tính* có sốt, nhất là ở trẻ nhỏ, thường có kèm nôn và thường có cả ỉ chảy nặng. Cơ chế theo đó các bệnh nhiễm trùng ở xa đường tiêu hóa gây ra các triệu chứng này thì không rõ. Các bệnh nhiễm trùng đường ruột do virus, vi khuẩn và ký sinh vật có thể kèm buồn nôn nhiều và nôn nặng, thường có kèm ỉ lỏng. Buồn nôn nhiều và nôn nặng có thể là triệu chứng nổi bật trong viêm gan do virus, ngay cả trước khi xuất hiện vàng da.

Các bệnh của hệ thần kinh trung ương dẫn tới tăng áp lực nội soi có thể có nôn, thường là nôn vọt. Do vậy phải nôn do viêm, thiếu oxy não, phản ứng não cấp diễn, ung thư, v.v..., có thể có biến chứng nôn. Các bệnh của bộ máy mè lệ và các liên kết trung ương của nó sinh ra chóng mặt có thể có kèm nôn và buồn nôn hay nôn óc. Viêm mè đạo cấp tính và bệnh Ménière là các ví dụ về các rối loạn như vậy. Các chứng nhức đầu migren, các cơn tabet và viêm màng não cấp là những ví dụ bổ sung của các bệnh của hệ thần kinh trung ương có thể gây nôn. Trong pha phản ứng của hạ huyết áp có ngất, cũng có thể có buồn nôn và nôn.

Buồn nôn và nôn nặng có thể xảy ra trong *nhồi máu cơ tim cấp* nhất là thành sau của tim. Buồn nôn và

nôn cũng có thể gặp trong *suy tim xung huyết*, có lẽ có liên quan đến xung huyết gan. Cần lưu ý rằng có các triệu chứng này có thể do thuốc gây ra (ví dụ opiparacital) ở những người bệnh suy tim. Buồn nôn và nôn thường đi kèm nhiều bệnh nội tiết, gồm nhiễm toanձai thảo đường và suy thượng thận nhất là cơn khủng hoảng thượng thận (hội chứng suy thượng thận cấp diễn - ND). Chứng nôn nghén lúc bắt đầu có chia là một trường hợp khác của nôn và buồn nôn có lẽ có liên quan đến các thay đổi nội tiết.

Các phản ứng phụ của nhiều thuốc và hóa dược gồm buồn nôn và nôn. Trong một số trường hợp, các triệu chứng này do kích ứng dạ dày kích thích trung tâm nôn ở hành tủy. Ăn phải một độc tố nào đó (ví dụ nhiễm độc thức ăn) cũng có thể gây nôn cấp diễn.

*Nôn do nguyên nhân tâm lý* có nghĩa là nôn có thể xảy ra như một phần của bất cứ một căng thẳng cảm xúc nào trên một cái nôn nhất thời hay dai dẳng hơn nằm trong một rối loạn tâm thần. Quan sát kỹ lưỡng sẽ phát hiện được chứng bệnh này đúng là một thủ trào ngược (trò) chứ không phải nôn và sút cân không tương xứng chút nào với điều mà ta của người bệnh về lần số và mức độ nghiêm trọng của nôn. Như được bàn tới ở chương 73, chán ăn tâm thần là một rối loạn cảm xúc có thể đi kèm không những chán ăn mà cả nôn nữa. Thường thì những người bệnh có những rối loạn cảm xúc và nôn vẫn giữ được một trạng thái định hướng tương đối bình thường vì lý do chỉ nôn một ít thức ăn mà thôi.

**Chẩn đoán phân biệt.** Nôn phải phân biệt với ná, có nghĩa là đầy thức ăn ra mà không có co thắt cơ hoành bụng, là một phản ứng tác nôn. Trò ra các thức ăn trong thực quản có thể xảy ra với co khít thực quản hoặc túi phụ thực quản. Trò ra các chất chứa dạ dày thường gặp trong bất lực cơ vòng dạ dày - thực quản, nhất là trong thoát vị khe thực quản hoặc kết hợp với bệnh loét, thường có xảy ra trong co thắt môn vị.

Những mối liên quan thời gian giữa nôn với bữa ăn có thể giúp cho chẩn đoán. Nôn xuất hiện sau khi vào buổi sáng thường gặp khi bắt đầu có chia và tăng urê-máu. Viêm dạ dày do uống rượu thường đi kèm nôn sáng sớm, cái gọi là nôn khan. Nôn sau khi ăn có thể nghỉ vài co thắt môn vị hoặc viêm dạ

dày. Một khác, nôn xảy ra 4 đến 6 giờ hoặc lâu hơn sau bữa ăn và nôn ra những lượng lớn thức ăn không tiêu thường biểu thị có ứ đọng thức ăn trong dạ dày (ví dụ mất trương lực dạ dày trong dài thảo đường hay tắc môn vị). Tuy vậy, trong ứ đọng thức ăn dạ dày, cũng có thể nôn sớm (ví dụ 30 đến 90 phút) sau một bữa ăn.

Điểm đặc trưng của chất nôn cho ta các dấu mồi để chẩn đoán. Nếu chất nôn có chứa acid clohydric tự do thì tắc có thể là do một ổ loét; nếu không có acid clohydric tự do thì phù hợp với ung thư dạ dày hơn. Chất nôn có mùi phân hoặc thoái phân ánh kết quả của tác dụng vi khuẩn đối với các chất chua trong ruột. Nôn như vậy có thể gặp trong tắc ruột phần thấp, viêm màng bụng hoặc rò dạ dày - ruột kết. Chất mật thường hiện diện trong các chất chua dạ dày khi nào nôn kéo dài. Nó không có ý nghĩa trừ phi nó hiện diện thường xuyên với lượng lớn, lúc này có thể có ý nghĩa là có một thương tổn tắc dưới bóng Vater. Có máu trong chất chua dạ dày thường biểu hiện chảy máu ở thực quản, dạ dày hoặc tá tràng.

## 35. TĂNG CÂN VÀ SÚT CÂN

**NGUYỄN TÝ CHUNG:** Ở người bình thường, trọng lượng được ổn định vì lý do lượng calori ăn vào phù hợp với lượng calori tiêu dùng nhờ hoạt tính phối hợp của các trung tâm "ăn" và "nô" được cho là định vị tại vùng dưới đồi. Các tín hiệu điều hòa tương tác giữa các trung tâm này chưa được biết tới; sự điều hòa có thể do nhiều yếu tố và người ta cho rằng cả các cơ chế kiểm soát ngắn hạn lẫn dài hạn được huy động. Dù là cơ chế gì thì bình thường ra hệ thống vẫn có hiệu lực suốt các giai đoạn hàng tháng tới hàng năm.

Tăng thêm hay mất đi khối mô tế bào là do thể cân bằng thực giữu lượng calori ăn vào và lượng calori tiêu dùng quyết định. Lượng calori đưa vào được xác định bởi tính sẵn có và tính hấp dẫn của thực phẩm và các yếu tố cảm xúc, thực thể. Khối năng lượng tiêu dùng là do chuyển hóa cơ bản và hoạt động thể lực quyết định. Chuyển hóa cơ bản được định nghĩa là nhu cầu calori toàn phần khi cơ thể ở trong tư thế nằm, không vận động ngoại trừ thở

nhiều, nghĩa là năng lượng cần để duy trì sinh toàn vẹn cấu trúc và chức năng của cơ thể mà không có hoạt động thể lực. Bình thường ra, chúng một nửa lượng calori ăn vào hàng ngày được các quá trình cơ bản tiêu thụ. Những người hoạt động tiêu dùng chúng 40 phần trăm số calori trong hoạt động thể lực; các lực sĩ có thể sử dụng tới 50 phần trăm hoặc nhiều hơn số năng lượng đưa vào, trong tập luyện. Những người sống tĩnh tại vì lý do tập quán, bệnh tật, béo phì có thể tiêu thụ ít hơn nhiều trong hoạt động. Ở người không béo phì, người không sống tĩnh tại thì 10 phần trăm lượng calori ăn vào được thải ra dưới dạng nhiệt di kèm với hấp thu thức ăn, một quá trình gọi là sinh nhiệt thuộc ăn uống. Phần năng lượng này trước đây được gọi là tác động động học đặc hiệu, bây giờ thường được xem là một thành phần riêng rẽ của chi phí năng lượng. Nghiệt được sinh ra trong và sau khi tập luyện và được thải ra để duy trì nhiệt (sự sinh nhiệt điều hòa) được bao gồm trong chi phí năng lượng của hoạt động thể lực và chuyển hóa cơ bản.

Thay đổi trọng lượng nếu là do tự ý thay đổi chế độ ăn hay luyện tập thì không bao giờ đáng quan ngại cả; một khác, thay đổi trọng lượng mà chưa tìm thấy nguyên nhân mặc dầu đã xem xét kỹ thì thường là lý do đến khám thầy thuốc và đó thường biểu thị sự hiện diện của bệnh. Thay đổi trọng lượng có thể phản ánh suy biến hoặc trong khối mô tế bào hoặc trong thành phần dịch cơ thể. Sút cân nhanh thường do mất dịch. Ngay cả khi khối mô tế bào đang thay đổi thì tăng hay sút cân vẫn đóng một vai trò quan trọng trong thay đổi trọng lượng định lượng được, nhất là trong một thời gian ngắn. Điều này được minh họa trong bảng 35-1, ở đây thành phần của trọng lượng mất đi được ước lượng trong một giai đoạn 24 ngày ở 13 người dân ông bình thường nhận đổi một phần (hàng ngày đưa vào 1010 kcal). Trong 3 ngày đầu, 70 phần trăm giảm trọng lượng là do mất nước, còn các giai đoạn tiếp theo sút cân chủ yếu là do giảm protein và chất béo. Vai trò của dịch thay đổi như vậy rất nghĩa vụ sao không thể dùng một công thức cố định để dự báo sút hay tăng trọng lượng được. Người ta thường nhìn mạnh rằng một sự thay đổi thực 7.700 kcal sẽ kéo theo một thay đổi 1 kg trong khối cơ thể (3500 kcal/pao). Tuy các ước lượng này là hợp lý đối với những thay đổi dài

hơn trong việc lấy calo vào, song chi phí rõ ràng số calo cho 1 kg tăng hay sụt trọng lượng lại biến thiên với tình trạng chuyển dịch nước đi kèm. Trong các thực nghiệm được tóm tắt trong bảng 35-1, chẳng hạn, chỉ có một cân bằng âm tính 25% kcal

không thời gian dù dẫn tới kết quả làm mất đi một kilogam thể trọng giữa ngày thứ nhất và thứ ba, trong khi giữa các ngày 22 và 24, mất một kilogam đòi hỏi thiếu hụt 8700 kcal.

**Bảng 35-1. Tỷ lệ phần trăm các thành phần của sụt trọng lượng trung bình hàng ngày ở 12 thanh niên nam nhịn đói một phần trong 24 ngày**

Ngày	Số trọng lượng trung bình (kg/ngày)	Nước %	Chất béo %	Protein %	Dương lượng calo của sụt trọng lượng kcal/kg
1-3	0,80	70	25	5	25%
11-13	0,23	19	69	12	43
22-24	0,17	0	85	15	700

Nói chung, nếu tăng hay sụt trọng lượng diễn ra trong thời gian nhiều tuần hoặc nhiều tháng, thì điều an toàn là phải đánh giá được khối mô tế bào đã thay đổi như thế nào, tăng hoặc sụt trọng lượng chỉ giới hạn trong thời gian mấy ngày thì có thể chỉ do mất nước thôi. Đôi khi khối mô tế bào mỡ thực sự lại bị tình trạng ái dịch che lấp như trong trường hợp người bệnh xơ gan xuất hiện cổ trướng hoặc người bệnh chán ăn cảm thấy có phì đại lỗ.

## TĂNG CÂN

Nếu béo phì là một điều quan trọng của công chứng về mặt sức khỏe (xem chương 317) thì việc chẩn đoán thường là không rắc rối. Những người béo phì thường từ chối ăn nhiều, song tình trạng có thể được đánh giá bằng cách lập bảng liệt kê lương thực, thực phẩm thực sự được ăn và xác định thành phần calo của nó từ các bảng chuẩn bằng cách thẩm vấn gia đình và bạn bè người bệnh.

Bất luận bệnh sú ra sao, lấy vào thừa calo là nguyên nhân béo phì trong phần lớn các trường hợp. hiếm thấy các nguyên nhân bệnh lý. Ở người lớn, hội chứng Cushing có thể do béo phì mặc phái ở mọi người trước đó không béo phì, song chẩn đoán thường dựa vào kiểu phản hồi mờ và cảnh tượng lâm sàng. Các bệnh nội tiết khác như giảm năng tuyến giáp, giảm năng tuyến sinh dục và các u chế tiết insulin thường được liệt kê trong bảng chẩn đoán phân biệt béo phì, song không được xem là có ý

đề chẩn đoán có ý nghĩa. Những bệnh hầm sinh gây béo phì chẳng hạn như các hội chứng Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl và Alstrom dễ dàng được nhận biết và xuất hiện sớm. Ở khi một bệnh nhân đến就诊 vùng đất, nhất là xanh lá cây, lại có thể gây béo phì mặc phái. Tuy vậy, không có chỉ định thăm dò sâu rộng hệ thần kinh trung ương trong béo phì nếu không có các triệu chứng nghỉ ngơi (nhức đầu, giảm thị lực, nôn hoặc thay đổi nội tiết).

## SÚT CÂN

Sút cân mà không có lý do về dinh dưỡng là một vấn đề còn nghiêm trọng hơn cả tăng cân vì có nguy cơ lớn là một bệnh thực thể. Các cơ chế bao gồm giảm sức thèm ăn, chuyển hóa già tăng, và mất calo trong nước tiểu hoặc phân; tác động riêng rẽ hoặc phối hợp với nhau. Không thể nào thống kê hết tất cả mọi bệnh có khả năng làm sút cân, song trong một nghiên cứu định hướng có tới 26 phần trăm người bệnh không thể xác định được một bệnh thực thể hay cảm thấy nào khả dĩ quy cho lý do gây sút cân. Nếu không bị kiểm chế và có triệu chứng thì bất cứ một bệnh nặng nào cũng có thể gây sút cân; cơ chế thông thường là chán ăn hoặc các hậu quả sinh lý bệnh trực tiếp (ví dụ xung huyết gan và đường dạ dày ruột trong suy tim phai) hoặc do khó chịu và trầm cảm.

**ĐÁI THẢO DƯỠNG.** Sút cân ban đầu lúc khởi phát đái thảo đường chủ yếu do mất dịch và bài

niệu thẩm thấu vĩ tăng đường - máu. Tiếp theo là mất khối lượng mô tế bào trong thể phụ thuộc insulin là hậu quả tiêu kiệt calori (hậu quả của glucose máu) và các di thường hormone là đặc trưng của bệnh. Thiếu hụt insulin và thừa glucagon dẫn tới hậu quả làm giảm tổng hợp protein và chất béo và đồng thời làm tăng quá trình tiêu protein và tiêu lipid, thành thử trạng thái năng lượng thực mang tính dị hóa. Sút cân trong đái tháo đường thường đi kèm với ăn nhiều.

**BỆNH NỘI TIẾT** Sút cân tuy không thể tránh được (thực vậy, nhiễm độc giáp ít khi gặp ở một người bệnh tăng cân) song lại là thường gặp trong su nang giáp. Tăng sút thêm ăn và ăn nhiều là nguyên tắc, và người bệnh thường tiêu thụ một chế độ ăn giàu carbohydrate. Sự tiêu phì calori là đáng kể, trước hết do tăng chuyển hóa cơ bản, song tăng hoạt tính vận động cũng đóng một vai trò. Cơ chế phân tử theo đó nhiễm độc giáp làm sút cân chưa xác lập được, song người ta cho rằng hormone tuyến giáp làm tăng hoạt tính men natri-kali adenosin triphosphatase (ATPase) trong nhiều mô tế bào, gọi ra rằng hiệu năng của các calori ăn vào giảm đi là do chu kỳ tổng hợp adenosin triphosphat (ATP) trở thành vô hiệu và bị phá vỡ cùng với năng lượng mất đi dưới dạng nhiệt. Trong su nang tuyến giáp vô cảm, sút cân và sự đói yếu có thể là triệu chứng nổi bật mà ít có biểu hiện kích động và các triệu chứng khác. Một nguyên nhân khác làm sút cân là chuyển hóa quá mức do u tế bào sis crôm, mà tác nhân khởi phát là sự giải phóng catecholamin. Thiếu năng toàn bộ tuyến yên và thiểu năng thường thận cũng có thể có kèm sút cân, phần lớn như là hậu quả của giảm sức thèm ăn sau thiếu hụt cortisol.

**BỆNH ĐÁY ĐẦY RUỘT** Chứng là mổ nhìn thấy hay kín đáo do bệnh là mổ, viêm tụy mạn, hoặc bệnh xơ nang có thể làm sút cân mặc dù ăn rất nhiều. Ở chảy mạn tính do bệnh viêm ruột (kém hay không kèm lỗ rò) hoặc ký sinh vật, bệnh thực quản có luồng trào ngược hoặc nôn, và ngay cả bệnh loét thông thường phải được xem xét trong chẩn đoán phân biệt. Cơ chế sút cân trong bệnh đường ruột thường là do ăn kém hoặc hấp thu kém, dánh rằng viêm hàn thận nó cũng đóng một vai trò sút cân của bệnh viêm loét ruột kết và viêm cục bộ ruột non.

**NHIỄM TRÙNG** Bao giờ cũng phải tìm ra bệnh nhiễm trùng kín đáo ở những người bệnh sút cân

không có nghĩa được. Dùng đầu bảng phải là bệnh lao, bệnh nấm, áp xe do amip, và viêm nội tạng mạc nhiễm khuẩn bán cấp. Cơ chế có thể là vừa chán ăn vừa gia tăng các nhu cầu chuyển hóa tế bào do viêm gây ra. Glucagon có thể đóng một vai trò trong căn bằng nitro am và hao phí mô tế bào của quá trình viêm song tình trạng dị hóa có lẽ cũng đổi hỏi những thay đổi trong các hormone khác.

**BỆNH ÁC TÍNH** Bệnh ác tính kín đáo có lẽ là nguyên nhân quan trọng nhất gây sút cân mà không có dấu hiệu và triệu chứng đáng kể. Trong việc tìm kiếm bệnh ác tính, phải đặc biệt nhấn mạnh đến đường dạ dày ruột, tụy và gan. U lympho và tăng bạch cầu bao giờ cũng phải được culling xét. Khi còn yên lặng (ngoại trừ sút cân) bệnh ác tính có thể xuất hiện ở bất cứ cơ quan nào, song đường dạ dày ruột là vị trí thường gặp nhất. Các cơ chế sút cân trong ung thư thay đổi, và nhiều yếu tố thường cùng đóng một vai trò. Chẳng hạn, mặc dầu chán ăn hầu như có ở ung thư tụy, song kém hấp thu cũng thấy đóng vai trò ưu thế, thường có tăng cân khi cho dung enzym tụy. Trong các u khác, nhất là u lympho và bệnh bạch cầu cơ chế có thể là tăng chuyển hóa cùng với hao phì calori.

**BỆNH TÂM THẦN** Bệnh tâm thần kinh điển có sút cân rất nhiều là chán ăn do tâm thần (chương 73). Các chứng bệnh hoán chuyển, tâm thần phân liệt, và trầm cảm cũng có thể làm sút cân do ăn kém. Một khi bệnh thực thể vừa gây chán ăn vừa gây trầm cảm bị loại trừ rồi, thì thông thường bản chất tâm thần của vấn đề sẽ được sáng tỏ.

**BỆNH THẬN** Một trong các biểu hiện sớm nhất của tăng urê-natu là chán ăn. Do vậy, hết thảy mọi bệnh nhân sút cân không giải thích được đều phải được tiến hành các xét nghiệm lọc chức năng thận.

## TÓM TẮT

Sút cân thường đặt ra vấn đề chẩn đoán nhiều hơn là tăng cân, và thường là dấu hiệu của một bệnh thực thể nghiêm trọng. Nếu sút cân có kèm ăn nhiều thì chẩn đoán chắc là bệnh đái tháo đường, nhiễm độc giáp hoặc kém hấp thu; ít gặp hơn: bệnh bạch cầu, u lympho hoặc u tế bào sis crôm gây sút cân đồng thời ăn nhiều. Nếu ăn vẫn bình thường hoặc giảm thì bệnh ác tính, nhiễm trùng, bệnh thận, các hội chứng tâm thần, hoặc thiếu hụt nội tiết thường gặp hơn.

## 36. TÁO BÓN, ỈA CHÁY VÀ CÁC RỐI LOẠN HẬU MÔN - TRỰC TRÀNG

### CHỨC NĂNG BÌNH THƯỜNG CỦA ĐẠI TRÀNG

Mỗi ngày có chừng 9 lít dịch đi vào đường tiêu hóa; 2 lít được xem là dịch ăn uống và số còn lại và từ tuyến nước bọt, dạ dày, túi mật, tuy và ruột là các chất chế tiết cần để cung cấp một môi trường thích hợp cho sự tiêu hóa. Phần lớn lượng dịch này được hấp thu ở phần trên ruột non. Chừng một lít chứa các cặn bã thức ăn không tiêu được và mảnh vụn tế bào đi qua van bô mạch tràng tối đại tràng. Lí giá trị dinh dưỡng còn lại sau khi quá trình tiêu hóa và hấp thu rộng lớn đã diễn ra trong ruột non. Chức năng chính của đại tràng là chuyển chất lỏng này ở hông tràng thành phân rắn trước khi đẩy xuống trực tràng và tống ra ngoài. Nhiều quá trình sinh lý quan trọng chỉ phối chức năng bình thường của đại tràng, trong số này có sự hấp thu dịch và các điện giải; các cơ bóp như động giúp vào việc hòa trộn, làm khô và đẩy phân xuống trực tràng; và sau cùng là đại tiện.

Bảng 36-1. Phân loại ỉa chảy

Typ	Cơ chế	Đặc tính của phân	Ví dụ
Chế tiết	↑ Chế tiết điện giải ↓ Hấp thu điện giải	Trong $\text{Na}^+ + \text{K}^+ = 2x$ độ thẩm thấu Không có các chất da định hình Mù	Tử Uống bão đảo giảm ỉa chảy Bệnh lý ruột do muối mật
Tiết xuất	Giảm hấp thu ở đại tràng; trào ra các tế bào và chất dạng keo	Có chất da định hình Có máu đại thể hay vi thể	Viêm loét đại tràng Ly trực khuẩn Amip
Giảm hấp thu Thẩm thấu	Các phân tử trong lồng lòng ruột không thể hấp thu được	Trong $\text{Na}^+ + \text{K}^+ = 2$ độ thẩm thấu Không có chất da định hình	Thiếu hụt men lactaza Thuốc tẩy chứa $\text{Mg}^{2+}$
Trò ngại giải phẫu	Giảm bã mật hấp thu	Thay đổi	Cắt bỏ bã phần đại tràng Rò dạ dày: đại tràng
Rối loạn tính vận động	Giảm thời gian tiếp xúc	Thay đổi	Ưu sang giúp Hội chứng ruột kích ứng

Hấp thu dịch và điện giải (xem thêm chương 237). Ở các xã hội phương Tây nói mà các thành phần sợi hay chế độ ăn uống đối thấp thì trọng lượng phân trung bình hàng ngày dưới 200g, mà 60 tối 80 phần trăm trong số này là nước. Do vậy đại tràng bình thường ra, hấp thu chừng 80 đến 90 phần trăm lượng dịch nó nhận được, và hiện tượng này diễn ra xuon xê trong phạm vi năng lực của nó hấp thu tối 6 lít nước và 800 mEq natri mỗi ngày. Hấp thu dịch và điện giải chủ yếu diễn ra ở phần đại tràng lõi và đại tràng ngang. Hấp thu nước diễn ra một cách thụ động, theo cơ chế thẩm thấu, tiếp theo sự vận chuyển chủ động các ion natri và clorua. Ngoài ra, bicarbonat được chế tiết để trao đổi với clorua. Bicarbonat chế tiết được chuyển đổi, một phần, thành cacbon dioxyet bằng cách phản ứng với các acid do vi khuẩn trong đại tràng sản xuất ra.

Thuật ngữ *ỉa chảy* nói chung chỉ số lần phân nhiều hoặc long. Dựa vào các sự kiện sinh lý mô tả ở trên, ỉa long có thể được định nghĩa một cách định lượng hơn là một lượng phân bài xuất quá 200g/ngày nếu thành phần sợi trong chế độ ăn thấp. Ỉa long còn có thể phân loại dựa vào các cơ chế được trình bày trong bảng 36-1.

Trong *lú chảy do chế tiết*, dịch phân chứa nhiều natri và kali mất đi là do ruột giảm hấp thu và /hoặc chế tiết tiêu diệt giài. Trong *lú chảy thẩm thấu*, hấp thu nước giảm do tác dụng thẩm thấu của các chất phân tử trong ruột không thể hấp thu được. *lú chảy xuất tiết* do một khối lượng lớn niêm mạc hoại tử, chất dạng keo, dịch và điện giải trào ra từ đại tràng bị viêm, ngoài ra đại tràng kém khả năng thực hiện chức năng hấp thu bình thường của nó. Lượng acid arachidonic và các sản phẩm chuyển hóa có trong niêm mạc bị viêm còn có thể làm tăng chế tiết ion. Những *những yếu tố giải phẫu học* của ruột và các *rối loạn vận động* gây ra *lú chảy* là do giảm diện tích bề mặt hoặc giảm thời gian tiếp xúc cần thiết cho quá trình hấp thu.

**Phản ứng thần kinh và tính vận động của đại tràng** Đại tràng và trực tràng được phản ứng bởi các sợi thần kinh phóng thích norepinephrin, acetylcholin và nhiều chất dẫn truyền thần kinh khác, có thể bao gồm các amine có hoạt tính sinh học, các peptid và các nucleotid. Các tín hiệu phát ra từ trung ương như các sợi của hệ thần kinh tự chủ, các cung phản xạ cấp vùng dành riêng cho "hệ thần kinh ruột" tự chủ, và các đáp ứng co bóp nội tại của cơ nhĩn, hết thảy đều dựa trên sự phối hợp tinh vân động của đại tràng. Các dây thần kinh đối giao cảm, có chức năng kích thích co bóp nhu động cũng như chế tiết điện giải, chế ngự sự điều hòa hoạt tính vận động của đại tràng; trương lực gây tiết adrenalin ức chế sự kích thích giải phóng cholin và còn làm tăng hấp thu điện giải nữa. Sự chính hợp chính xác hết thảy các chất trung gian thần kinh và không phải thần kinh của tính vận động đại tràng và chuyển vận ion vẫn chưa được hiểu biết tường tận.

Hoạt tính vận động cơ bản của đại tràng tương ứng với chức năng của nhiều phân đoạn khác nhau. Trong đại tràng lôn, nơi phân lôn dịch được hấp thu, các co bóp ngược chiều, nhịp nhàng diễn ra là để kéo dài thời gian tiếp xúc của phân. Ở đại tràng giữa, các co bóp ngắn vẫn tiếp diễn với quá trình hấp thu trong khi phân dần dần được đẩy xuống đại tràng trái. Phản xạ nhất của đại tràng, đặt dưới sự kiểm soát chặt chẽ nhất của hệ thần kinh, đẩy phân xuống dưới để chuẩn bị cho đại tiện. Ngoài ra, nhu động ào ào diễn ra nhiều lần trong ngày. Là vì tính vận động đại tràng đóng một vai trò quan trọng trong cả hấp thu lẫn chuyển vận các thành phần tối

trực tràng, nên những suy biến trường lực cơ, hậu quả của bệnh tật, của stress hoặc nhiều loại thuốc khác nhau sẽ có một vai trò quan trọng đối với chuyển vận của ruột. Xét thấy một số các tác nhân được lý giải dính hường đến co bóp của cơ nhĩn, điều máu chất là phải khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc trong khi thăm khám người bệnh mới bị táo bón hay *lú chảy* gần đây.

**Đại tiện** Phản xạ đại tiện được phát khởi bằng hiện tượng cung cấp điện trực tràng. Khi hiện tượng này diễn tiến nhờ các trung tâm trên tủy sống, thì các co bóp đại tràng xích ma và trực tràng làm tăng áp lực bên trong trực tràng và còn làm bit góc trực tràng - xichma nữa. Rồi, sự thư giãn đồng thời các co vòng hậu môn trong và ngoài giúp cho phân thải ra ngoài. Hiện tượng này có thể được gia tăng bằng cách tăng áp suất trong ổ bụng do thao tác Valsava tạo ra. Ngoài ra, người ta có thể chủ động ngăn cản đại tiện bằng co bóp tự chủ các cơ van của phần cơ hoành chậu nhỏ và cơ vòng ngoài hậu môn. Giả tri chức năng của sự kiểm chế đại tiện có chủ định dài hơi ít cố gắng, song nếu lạm dụng có hại chống lại đại tiện sẽ dẫn tới hậu quả làm tăng trực tràng mạn tính, làm giảm các hiện tượng di tói, làm giảm trường lực và gây táo bón mạn tính.

**LÚ CHÁY VÀ TÁO BÓN** Các tập quán đại tiện của người bò ngoài có vẻ khỏe mạnh thay đổi rất nhiều. Vì lý do này, lời phân nán *lú chảy* và cáo bón phải được đánh giá theo cung cách diễn tả của từng người bệnh. Điều quan trọng là phải khai thác một cách hợp lý các thông tin chi tiết về các hai triệu chứng này. Nếu người bệnh khai *lú chảy* và *táo bón* phải phân được đánh giá theo thể tích cũng như số lần phân được bài xuất ra, và nếu có thể, quan sát trực tiếp một mẫu phân xem mật độ, màu, tính chất nhũn và mùi khó ngửi. Chẳng hạn đại tiện nhiều lần phân rắn số lượng ít có lẫn hơi, đó là diễn hình của hội chứng ruột kích ứng, nó khác hẳn với cũng số lần đại tiện nhưng phân lỏng, lẫn máu. Cũng nên hỏi xem có tình trạng không kiểm chế được đại tiện hay không. Đại tiện không tự chủ ("incontinence") là điều người bệnh khó nói, song lại là một thông tin chỉ ra một bất thường nào đó của cơ vòng hậu môn có khả năng chữa được. Từ táo bón có thể được người bệnh dùng để chỉ cả một loạt những thay đổi gồm giảm số lần đại tiện, một cảm giác hàng định phân đầy trong trực tràng mà đại tiện không hết, và đôi khi đại tiện đau do phân rắn hay

do bệnh quanh tổ hạch mòn. Phản ứng rắn thì thường do tăng hấp thu dịch hậu quả của việc các chất chứa trong lồng ruột tiếp xúc lâu với niêm mạc ruột già do chuyển vận ruột chậm lại. Khi đánh giá triệu chứng là chảy hay táo bón, điều quan trọng là phải xem xét tình trạng cảm xúc của người bệnh là vì trong nhiều trường hợp, việc phát khôi stress tâm lý mới đây là lý do chính gây rối loạn tập quan đại tiện. Tuy vậy, có thể rủi ro nếu coi đó là nguyên nhân, ngay cả khi mối quan hệ có vẻ đáng thuyết phục. Vì vậy, người ta khuyên nên sử dụng hợp lý các kỹ thuật labo, soi trực tràng, và chụp röntgen để đảm bảo chắc chắn không bỏ qua một bệnh thực thể.

**is chảy cấp** là chảy xuất hiện đột ngột ở một người khỏe mạnh thường là do một bệnh nhiễm trùng. Người ta quan sát thấy đủ loại triệu chứng đi kèm như sốt, nhức đầu, chán ăn, nôn, khó chịu và đau cơ song không thể dựa vào đó để phân biệt chắc chắn với các nguyên nhân do virus, vi khuẩn và động vật nguyên sinh được. Vì lý do các nhân vi khuẩn hay động vật nguyên sinh thường không tìm thấy trong phân, nên cái gọi là is chảy không đặc hiệu thường được xem là căn nguyên virus. Tuy vậy, việc chứng minh có độc tố ruột do các chủng *Escherichia Coli* sản xuất ra, chúng thường khó phân biệt với "vi khuẩn chí binh thường" bằng kỹ thuật nuôi cấy thường quy, gợi ra rằng các vi khuẩn này có thể giải thích một số các trường hợp thường được đổ lỗi cho nhiễm virus. Thể diễn hình của is chảy cấp được xem là do căn nguyên virus tồn tại một thời gian từ 1 đến 3 ngày; và vòng cung kỹ niêm ngoái trừ những người trước đây vốn thiếu lực và nhạy cảm với nước nồng. Ở những người tinh nguyễn gây nhiễm trùng thực nghiệm bằng virus Norwalk mà người ta cho rằng chiếm gần một phần ba các vụ dịch là chảy cấp do virus ở người lớn tại Hoa Kỳ, người ta đã mô tả có tình trạng kém hấp thu nhất thời chất béo và xylose. Những thay đổi trong ruột non gồm những gì thường hình thái tế bào ruột, như nhung mao ngắn lại, tăng số các tế bào hốc và tăng tính tế bào của lớp dưới niêm mạc. Niêm mạc đại tràng không bị ảnh hưởng trong là chảy do virus; điều này phù hợp với việc không tìm thấy bạch cầu đa nhân khi soi kính hiển vi phân tử nhuộm bằng xanh methyl Loewler.

Người ta nghĩ là chảy do vi khuẩn nếu có một tiền sử mắc bệnh một bệnh tương tự và đồng thời với

những người đã cùng ăn thực phẩm ô nhiễm với người bệnh. Ở chảy xuất hiện nội trong 12 giờ sau bữa ăn thì chắc chắn là do ăn phải độc tố due, hình thành trước (ví dụ độc tố ruột của tụ cầu). Nếu ba ngày sau bữa ăn thực phẩm có ô nhiễm mới xuất hiện là chảy thì có thể do nhiễm *Salmonella*. Sinh bệnh học của is chảy nhiễm trùng do hai cơ chế chính, *xâm lấn niêm mạc và tăng chế tiết do độc tố ruột*. Sự xâm lấn vi khuẩn vào thành đại tràng dẫn tới xung huyết, phì niêm mạc, thâm nhiễm bạch cầu và loét thực sự. Các cơ co cứng bụng dưới và tình trạng cảm đau là các triệu chứng nổi bật cũng như cảm giác mệt rãnh và tình trạng cấp của trực tràng. Trong các trường hợp nặng, phân có màu đại thè. Đôi khi soi phân kính hiển vi sẽ thấy hồng cầu và các tế bào mủ. Trong bệnh *Shigella*, is chảy chủ yếu là do phá hủy niêm mạc vi vi khuẩn xâm lấn, song tăng chế tiết ở ruột non cũng có thể xảy ra khi môi vi khuẩn ruột non do các chủng *Shigella* sản xuất độc tố ruột. Nguyên mủ của is chảy tăng tiết do vi khuẩn là bệnh id, trong bệnh này *phagy khuẩn id* định vào, chủ không xâm lấn bề mặt các tế bào biểu mô và phóng thích một độc tố ruột kích thích ruột non chế tiết áo át dịch và điện giải. Có thể gây thực nghiệm trên sức vật liệu tương này bằng cách đặt độc tố ruột, không dinh dưỡng vi khuẩn, vào quai ruột non có lớp. Sự tăng chế tiết đạt tới đỉnh cao 4 đến 6 giờ sau và thông qua vai trò trung gian là độc tố kích thích men adenylat cyclase của niêm mạc. Cần nhấn mạnh rằng trong bệnh id, hình thái niêm mạc chủ yếu vẫn bình thường và năng lực hấp thu của ruột vẫn vẹn toàn. Đây là cơ sở của liệu pháp bù nước bằng đường uống bằng các dung dịch chỉ chứa đường và natri clorua thôi, đường kích thích hấp thu muối. Vì các chủng vi khuẩn khác, như *E. Coli*, *Clostridium* và *Salmonella* đã được chứng minh là sản xuất ra các độc tố ruột nên việc tìm thấy phân không có tiết xuất cũng không loại trừ nhiễm trùng là nguyên nhân là chảy.

Nhiễm ruột Giardia là một nguyên nhân là lỏng dài dằng gầy bệnh cho các khách du lịch từ các vùng có dịch trở về, nơi có nguồn nước uống bị lây nhiễm. Nhiễm trùng do *Cryptosporidium*, lúc đầu được mô tả

là xảy ra ở những người có suy giảm miễn dịch bấy giờ thấy cả ở người bình thường có là chảy. Để chẩn đoán một bệnh nhiễm trùng do động vật nguyên sinh cần nhân viên có kinh nghiệm xem kỹ phân tươi bằng kính hiển vi. Các mẫu dịch tá tràng lấy bằng cách hút và các tiêu bản sinh thiết có thể là cần thiết để chẩn đoán Giardia và Cryptosporidium (xem các chương 160, 161).

là chảy ở người du lịch có thể do bất kỳ một chủng nào trong số các tác nhân gây bệnh mô tả ở trên. Khi không thể phân lập được tác nhân đặc hiệu thì bệnh cần thường được xem là do các vi khuẩn dạng Coli sản xuất độc tố ruột hoặc do virus; cả virus Norwalk lẫn virus ruột tã đều có liên hệ. Không hiếm các trường hợp đại tiện thất thường sẽ xảy ra sau một bệnh cấp diễn.

**Viêm loét đại tràng và bệnh Crohn** có thể bắt đầu bằng là chảy cấp (chương 238). Các triệu chứng thường gặp là phân có máu, co cứng bụng, cảm ứng màng bụng và sốt. Khi bệnh Crohn giới hạn ở ruột non (viêm ruột non cục bộ), thì là chảy có chiều hướng nhẹ hơn, thường không có máu và kèm đau ở hạ vị phải và cảm ứng màng bụng. Là chảy có thể do nhiều loại thuốc gây ra, gồm các tác nhân giải phóng cholin, các thuốc chống toàn chúa manzé, các thuốc chống chuyển hóa dùng trong liệu pháp hóa dược chống ung thư và nhiều thuốc kháng sinh. Một độc tố gây hoại tử do *Clostridium difficile* sản xuất ra là nguyên nhân gây viêm đại tràng mảng già xuất hiện trong hay sau khi dùng kháng sinh. Là chảy do viêm túi phổi thường kèm sốt, mệt rãnh và triệu chứng khẩn cấp trực tràng, đồng thời có các cơn co cứng và cảm ứng màng bụng ở hạ vị bên trái (chương 239). Nếu không có bằng chứng viêm cấp, thì là chảy trong bệnh túi phổi ruột già có lẽ do một đại tràng co cứng (tích thích), một chứng bệnh có thể là khởi đầu của sự xuất hiện túi phổi. Ở người cao tuổi và những người thiểu lực có phân lỏng chất, triệu chứng hiện có có thể là đại tiện nhiều lần, số lượng ít, phân lỏng trào ra từ chỗ căng đại tràng phía sau nối lèn chất. Triệu chứng này đôi khi được gọi là *là chảy nguyệt thường*. Là dùn do rối loạn cơ vòng hậu môn là một vấn đề có thể ảnh hưởng đến một vài rối loạn thần kinh hoặc xảy ra sau khi giải phẫu cấp vúng (ví dụ, cắt bỏ búi trĩ, cắt âm hộ). *Sorex soni* lý cấp diễn có thể gây ra là chảy ở bất cứ lứa tuổi nào.

**TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN** Nhịp độ và cách tiếp cận thích hợp trong việc đánh giá là chảy cấp tùy

thuộc khá nhiều cách khởi phát làm sáng thành thử chỉ có thể đưa ra những hướng dẫn rất tổng quát mà thôi. Là điều hoàn toàn hợp lý nếu từ chối việc nghiên cứu các trường hợp nhẹ, tự kết thúc như đã gặp trong một số vụ dịch bệnh do virus. Nếu phải đối phó với là chảy nặng tần suất phát hoặc khả nghi một bệnh sùi dịch tễ học thì nên nuôi cấy vi khuẩn và soi phân tìm ký sinh vật và các tế bào viêm. Soi trực tang thường dành cho người bệnh là không có máu hoặc những người bệnh không thấy thuyên giảm sau 10 ngày. Cũng thế, chụp röntgen thường nên hoãn lại cho đến khi quan sát được tiến trình khởi đầu của bệnh. Trong các trường hợp mất dịch áo ạt, việc định lượng các điện giải huyết thanh sẽ giúp xác định liệu pháp thay thế.

**ĐIỀU TRỊ** Xử lý chung và không đặc hiệu là chảy cấp gồm nghỉ ngơi, khuyến khích việc lỵ dịch vào và cho uống các thuốc có chứa opio. Bù dịch và điện giải bằng đường tĩnh mạch nên được tiến hành và là cần thiết cho trẻ còn bú và người cao tuổi. Vì là một thành công trong điều trị người mắc bệnh tã, việc sử dụng các dung dịch uống có đường - điện giải đang được mở rộng trong điều trị những người bệnh là chảy cấp diễn được xem là do các vi khuẩn khác sản xuất ra độc tố ruột. Liệu pháp hoán ngược sinh học (biofeedback) đã tỏ ra hữu ích đối với một số người bệnh không kiềm chế được đại tiện do suy yếu cơ vòng hậu môn.

**Là chảy mạn tính** Là chảy kéo dài nhiều tuần hoặc nhiều tháng, thường xuyên hoặc cách hồi, có thể là một triệu chứng chức năng hoặc một biểu hiện của một bệnh nặng. Vì lý do này, phân sự của thày thuốc là phải tìm kỹ bằng chứng của một bệnh thực thể, như sốt, sút cân, suy dinh dưỡng hoặc thiếu máu. Cảm ứng phản ứng và sốt gợi ra sự hiện diện một quá trình viêm. Khi có dinh lũu của ruột kết với các bệnh chính phải cùu xét là viêm loét đại tràng, bệnh Crohn của ruột lái, ty amip, và viêm túi phổi. Bệnh Crohn của ruột non có thể ảnh hưởng đến một hoặc đến nhiều đoạn ruột non. Hồi tràng thường bị tổn thương nhiều nhất. Các bệnh là chảy có thể giống bệnh Crohn về hình ảnh chụp röntgen gồm bệnh viêm ruột non do lao và nấm, u lympho, bệnh nhiễm tinh bột và các u da bạc (dạng carcinom) của ruột non.

Là chảy kéo dài không có bằng chứng viêm có thể phản ánh các rối loạn hấp thu, chế tiết hoặc tiêu hóa. Những rối loạn chọn lọc như bệnh ruột do

*muoii mât và thiếu hụt men lactase thường có kèm sút cân hoặc suy dinh dưỡng. Các bệnh niêm mạc, điển hình nhất là là mổ, thường có kèm sút cân, phản ứng mêt, bụng căng và thiếu máu, và nếu nặng hơn, có kèm cả nhuyễn xúcteg, chảy máu do giảm protrombin - máu, các bệnh thần kinh do thiếu vitamin và tetani. Thiếu năng lực là do viêm tụy mạn, carcinoma, cắt đoạn hoặc bệnh xơ nang gây ra là mổ và sút cân mức độ khác nhau. Một số có thể có thể có trách nhiệm gây *ia chảy sau cắt đoạn dạ dày* (xem chương 235). Các có thể này gồm hội chứng thảo hanh (*dumping syndrome*), những trớ ngại vận động sau cắt bỏ dạ dày phế vị, kích thích không thô dâng các enzym tiêu hóa của tụy, và sự hòa trộn không đủ các enzym này vào thức ăn. Trong một ít trường hợp, *ia chảy và suy dinh dưỡng nặng sau cắt bỏ dạ dày* do người phẫu thuật viên nối nhầm dạ dày với hôi tràng thay vì nối dạ dày - hông tràng. Sự tăng sản vi khuẩn trong ruột non, là vì có thể xảy ra trong trường hợp cắt bỏ rộng rãi các túi phụ và ứ trệ ruột kéo dài do rối loạn nhu động (ví dụ cứng bì, bệnh thần kinh nội tạng trong dài thảo đường) cũng có thể dẫn đến *ia chảy mạn tính và sút cân*. Hiện tượng này được quy là do khủ liên hiệp hóa các muối mêt do vi khuẩn, và hydroxyl hóa các acid béo chuỗi dài, do các vi khuẩn tiêu thụ thức ăn, và do các dị thường niêm mạc mà người ta cho là do các vi khuẩn hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng sinh ra (xem chương 237). Dôi khi, *ia chảy* có thể đi kèm ứ trệ ruột mà không có tăng sinh vi khuẩn.*

Các rối loạn nội tiết có thể có kèm *ia chảy mạn tính* bao gồm nhiễm độc giáp, dài thảo đường, thiếu năng thương thận, và giảm năng cản giáp. Sự giải phóng các chất lợi tiết mạnh từ các mô tạo tạo trong hội chứng Zollinger-Ellison (*gastrin*), carcinoma tụy của tuyến giáp (*calcitonin*, *prostaglandin*), và hội chứng *tả* do tụy (*peptid ruột vận mạch*) khiến *ia chảy* là một triệu chứng chủ yếu của bệnh này. *U nayen nhung mao myc* mảng có thể tiết ra những lượng lớn dịch và điện giải được tổng nhanh ra ngoài thành một thứ nước trong, không có mùi. Nếu mất nhiều dịch có thể có hạ kali máu và mất nước.

Lạm dụng thuốc xổ theo thói quen cũng phải nghĩ tới nếu nguyên nhân *ia chảy* kéo dài vẫn chưa rõ. Ngay cả nếu người bệnh phủ nhận tập quán này, cũng phải lấy một mẫu phân đem kiểm hóa bằng natri hydroxyl; thử nghiệm này có thể tạo ra một

mùi chì cải hương nếu người bệnh đã ăn lát uống thuốc nhuận tràng có chứa phenolphthalein. Nếu soi đại tràng xichma thấy các u hắc tố Coli thì đó là chỉ dẫn dùng dài ngày thuốc nhuận tràng anthraquinon.

**Táo bón** Táo bón là một triệu chứng thường do sự chờ đợi quá mức "tinh đều đặn" ở những người có ý thức về đại tiện. Phân được mô tả là không đều, không đủ hoặc quá rắn; phải rặn mới đại tiện được. Kiểm tra lại các thói quen của người bệnh thường cho thấy các nguyên nhân góp phần và có thể sửa chữa được, như ăn không đủ chất xơ, thiếu tập luyện, hủy bỏ các nhu cầu đại tiện vào lúc không thuận lợi, không dành đủ thời gian cho việc đại tiện và du lịch dài ngày. Nên sửa chữa những nguyên nhân này và làm cho người bệnh an tâm còn hơn kê đơn thuốc xổ, và chỉ cần như vậy cũng đủ cải thiện tình hình. Khi người bệnh còn có các triệu chứng như mệt mỏi, khó chịu, nhức đầu, chán ăn thì phải xem xét là khả năng triệu chứng này phản ánh một tình trạng suy giảm cơ bản mà táo bón chỉ là một bộ phận. Giảm tinh vận động của ruột kết là trách nhiệm gây táo bón có kèm việc dùng các thuốc hủy đối giao cảm, chấn thương dây sống, cảng bì và bệnh Hirachisprung.

Trĩ, sút hậu môn, áp xe dày chậu và co khít trực tràng thường khiến đại tiện khó và không thỏa đáng. Nếu táo bón và một rặn mỗi ngày ra gần đây thì rất nhiều khả năng là carcinoma trực tràng hoặc đại tràng xichma. Trong các trường hợp này, phải sớm tiến hành soi đại tràng và chụp enghien có thẹt baryt và bắt buộc phải làm như vậy nếu thấy phân có màu hoặc một trong ba lần liên tiếp tìm thấy máu vi thể trong phân. Phân có khuôn móng bắt thường thấy ở những người bệnh carcinoma trực tràng hay đại tràng xichma, song cũng thấy cả ở những người có thắt đại tràng. Những nguyên nhân cơ học khác gây táo bón gồm xoắn đại tràng xichma, viêm túi phì, lồng ruột và thoát vị. Có đủ loại các dị thường chuyển hóa như giảm năng tuyến giáp, tăng canxi - máu, hạ kali - máu, porphyrin - niệu, ngộ độc chì và mất nước thường có kèm táo bón. Ở phân dài ngày, dẫn tới mắc iỏi mắc kẹt phân có thể xảy ra ở một số bệnh thần kinh (ví dụ: chấn thương tụy sống, xơ hóa lan tỏa, bại não, tuổi già), và trong các trường hợp này, khi sự điều hòa tự chủ bài xuất không thể hoàn toàn tránh được thì thường tiến hành các biện pháp mạnh mẽ và áp dụng biện pháp thực giã.

## RUỘT KÍCH THỊCH

Hội chứng ruột kích thích (còn gọi là *đại tràng co thắt và viêm nhạy đại tràng*) là một trong những bệnh dạ dày - ruột thường gặp nhất (xem chương 239). Các triệu chứng này thường là khởi phát sau rối loạn tâm trí, song đôi khi đối với người bệnh thì lo âu do rối loạn chức năng ruột lại là nguyên nhân cơ bản làm căng thẳng tinh thần. Trong các giai đoạn như vậy, phân trở nên mảnh, dài đoạn hoặc thành cục nhỏ và có nhiều niêm dịch và hơi. Nếu cố dùng các thuốc xổ nhẹ hoặc các thuốc chống co thắt hông làm dịu triệu chứng thì có thể sinh ra các đáp ứng bất lợi và quá mức. Một loạt các tiếp cận điều trị, gồm tránh các thức ăn có thể khiến người bệnh bối rối, thêm các tác nhân giúp cho đại tiện dễ dàng hơn, sử dụng hợp lý các thuốc chống co thắt và thuốc trấn an, và liệu pháp tâm lý có thể làm nhẹ phần nào triệu chứng. Nếu các mục tiêu cuộc sống của người bệnh có thể chuyển hướng rời khỏi sự tìm kiếm viên vông cho đại tiện hoàn hảo thì phần lớn có thể thành đạt được. Đồng thời, cần nhớ rằng những người như vậy không thoát khỏi phải sinh sụng thư ruột và phải đánh giá nghiêm túc bất kỳ một sự chênh luân nào khỏi mô hình tổng quát khiếu người bệnh bối rối.

## CHỦNG Ợ HƠI

Người bình thường hàng ngày ợ ra một lượng hơi đáng kể, và điều phản nôn ợ hơi thường phản ánh một nhận thức cường điệu và gây lúng túng về hiện tượng tự nhiên này. Những lượng hơi quá thừa ợ ra có thể do nuốt phải hơi hoặc hình thành những lượng khí già tăng do các vi khuẩn trong ruột. Sự sinh hơi này của vi khuẩn có thể đi kèm các hội chứng kém hấp thu song thường thấy hơn do hậu quả các bữa ăn có đậu, bắp cải có chứa nhiều thành phần polysaccharid không thể tiêu hóa được. Các oligosaccharid (stachyose và raffinose) phản ứng từ các loại đậu, là những cơ chất đặc biệt hữu hiệu giúp các vi khuẩn trong đại tràng lên men thành carbon dioxide, hydro và methan. Phản ứng sản sinh khí của một mẫu hơi (ợ ra) sẽ cho thấy các chất khí nào chiếm ưu thế ngược lại với nồng độ cao nitơ trong hơi ợ ra do nuốt phải hơi. Xử lý ợ hơi nói chung là nhằm làm giảm sự lúng túng và dùng các biện pháp giảm bớt nuốt phải hơi đồng thời tránh các thức ăn khó tiêu hóa quá nhiều hơi.

## 37. NÔN RA MÁU, ỈA PHÂN ĐEN VÀ PHÂN CÓ MÁU

Nôn ra máu được định nghĩa là một chất són có máu, và ỉa phân đen là phân có màu đen và giống hắc in do sự hiện diện của máu đã hư biến. Những triệu chứng xuất huyết dạ dày-ruột này buộc người bệnh phải đi khám, và trong những giới hạn nào đó, gợi ra vị trí giải phẫu của chảy máu. Xuất huyết ảo ở dạ dày-ruột ít khi xảy ra mà lại không có biểu hiện máu trào ra móm hay hậu môn. Màu sắc của máu được nôn ra sẽ thay đổi tùy thuộc nồng độ acid chlorhydric trong dạ dày và sự hòa trộn của nó vào máu. Do vậy, nếu xảy ra trong thời gian ngắn sau khi chảy máu thì chất nôn màu đỏ; nếu nôn muộn hơn thì màu đỏ thẫm, nâu hay đen. Các cục máu trong chất nôn ngừng lại tạo ra một thứ "bã cà phê" đặc trưng. Nôn ra máu thường biểu thị chảy máu gần đây chẳng hạn Treitz, là vị mao chảy xuống đường dạ dày-ruột phía dưới tống ợ khi ngược lên dạ dày.

Trong khi chảy máu dù gây ra nôn máu cũng thường dẫn đến là phân đen thì chưa tới một nửa người bệnh là phân đen lại kèm nôn ra máu. Ỉa phân đen thường chứng tỏ chảy máu từ thực quản, dạ dày hay tá tràng, song các thương tổn ở hông tràng, hòi tràng và ngay cả ở đại tràng nữa cũng có thể gây ra ỉa phân đen miễn là thời gian chuyển vận dạ dày-ruột đủ dài. Chừng 60 ml máu là đủ gây ra chỉ một lần là phân đen; một mẫu cấp tính nhiều hơn khối lượng trên có thể gây ra phân đen tối 3 ngày. Khi máu phân trả tại bình thường rồi, các tết chảy máu kín đáo vẫn dương tính với một tuần hoặc hơn. Màu đen của phân thể phát sau chảy máu ruột do máu tiếp xúc với acid chlorhydric để tạo ra hematin. Nét đặc trưng của phân trong các trường hợp đó là giống hắc in ("nhập nhèp").

Tinh chất giống hắc in này trái ngược với phân đen hoặc thâm sau khi uống chất sắt, bisulfite hoặc cam thảo. Tương tự, phân có màu đỏ có thể do ăn cá cải đường hoặc tiêm tĩnh mạch sulfobromophthalein. Chảy máu dạ dày-ruột, ngay cả khi chỉ được phát hiện bằng xét nghiệm tinh bột, thi một bệnh có nguy cơ nghiêm trọng cần được tiếp tục theo dõi.

Phân có máu, phân đố tươi đi qua trực tràng, nói

chung có nghĩa là chảy máu từ một nguồn xa dày chằng Treitz. Tuy vậy, vì lý do máu phải ở lại trong ruột chừng 8 h mới thành là phần đen, nên chảy máu nhanh vào thực quản, dạ dày hoặc tá tràng cũng có thể đưa đến phần cổ máu.

Các biểu hiện lâm sàng của chảy máu dạ dày-ruột tùy thuộc mức độ và tốc độ chảy máu, và sự hiện diện của các bệnh trùng hợp. Mất máu chưa tới 500 ml ít khi có kèm các dấu hiệu toàn thân; các ngoại lệ bao gồm chảy máu ở người cao tuổi hoặc ở người bệnh thiếu máu mà chỉ mất 2 ml máu thôi cũng đã gây ra các suy biến huyết động. Chảy máu nhanh thế tích lớn hơn dẫn đến giảm lượng máu tĩnh mạch trở về tim, giảm cung lượng tim và tăng sức cản ngoại vi do co mạch phản xạ. Hạ huyết áp tu thế đứng quá 10 mm Hg thường là biểu thị giảm đi 20 phần trăm thế tích máu hoặc nhiều hơn. Các triệu chứng đồng thời xuất hiện gồm ngất, đau ợ quay cuồng, buồn nôn, vã mồ hôi và khát. Nếu mất 40 phần trăm thế tích máu, sẽ thường xuất hiện với các triệu chứng nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Xanh tái là triệu chứng nổi bật và da lạnh.

Điều quan trọng là cần thừa nhận rằng hematocrit, nếu định lượng ngay sau khi khởi sự chảy máu, có thể không phản ánh chính xác tình trạng mất máu là vì phải mất nhiều giờ mới thiết lập được thể canh bằng giữa dịch ngoài mạch máu với sự pha loãng máu. Các dấu hiệu labo thường thấy bao gồm tăng nhẹ bạch cầu và tiểu cầu xuất hiện 6 giờ sau khi bắt đầu chảy máu. Nồng độ nitro ure máu có thể tăng nhẹ, nhất là trong chảy máu phần trên dạ dày-ruột, do hóa giáng protein máu thành ure vì các vi khuẩn trong ruột, cũng như do giảm mức lọc cầu thận.

**CẨM NGUYÊN CHÁY MÁU PHẦN TRÊN DẠ DÀY-RUỘT** Khai thác kỹ bệnh sử và khám nhanh họng và khoang mũi để loại trừ khả năng máu được nuốt vào là nguyên nhân gây nôn ra máu hay là phần đen.

Có 4 nguyên nhân thường gặp nhất gây chảy máu phần trên dạ dày-ruột là (1) bệnh loét, (2) viêm chít dạ dày, (3) chảy máu giãn tĩnh mạch và (4) hội chứng Mallory-Weiss. Các thực thể bệnh lý này chiếm tới 90 phần trăm toàn bộ các trường hợp chảy máu phần trên dạ dày trong đó có thể tìm thấy một số thương rõ ràng.

**Bệnh loét** Bệnh loét có thể là nguyên nhân thường

gấp nhất gây chảy máu phần trên dạ dày-ruột; phần lớn các ổ loét được tìm thấy trong tá tràng. Chừng 20 tới 30 phần trăm số người bệnh được biết có ổ loét sẽ chảy máu đáng kể trong tiến trình của bệnh. Vì lý do chảy máu có thể là biểu hiện đầu tiên của một bệnh loét, nên thương tổn này phải được xem xét một cách nghiêm túc ngay cả trong trường hợp không khai thác được một bệnh sử đặc trưng của loét.

**Viêm dạ dày** Viêm dạ dày có thể đi kèm với bữa rượu gần đây hoặc uống các thuốc chống viêm, như aspirin hoặc indomethacin. Các vết chít dạ dày cũng thường xuất hiện ở những người bệnh bị chấn thương nặng, phải gắp phẫu và bệnh nặng toàn thân, nhất là những nạn nhân băng và những người bệnh có tăng áp lực nội soi. Vì lý do không có một dấu hiệu thực thể nào đặc trưng cả nên phải nghĩ tới viêm dạ dày nếu thấy một cảnh tượng lâm sàng thích hợp. Nếu cần một bằng chứng đặc hiệu thường phải tiến hành soi dạ dày để xác nhận chẩn đoán là vì nói chung thăm khám bằng ronggen dạ dày thiếu tính nhạy cần thiết để phát hiện bệnh.

**Chảy máu giãn tĩnh mạch** Đặc trưng của chảy máu giãn tĩnh mạch là khởi sự đột ngột và ào ạt; ít thấy mất máu dạ dày-ruột mạn tính. Chảy máu giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày thường là hậu quả của tăng áp lực của do xơ gan. Mặc dù xơ gan là nghiên cứu là nguyên nhân thường gặp nhất làm giãn thực quản tại Hoa Kỳ, song bất cứ một điều kiện nào gây ra tăng áp lực cửa, thậm chí không có cả bệnh gan đi chằng nữa cũng có thể đưa tới chảy máu giãn tĩnh mạch (như nghẽn mạch cùn, hoặc tăng áp lực của vòi cùn). Ngoài ra, dành rằng sự hiện diện giãn tĩnh mạch là dấu hiệu tăng áp lực cửa lâu ngày, song viêm gan cấp hoặc gan thâm nhiễm mổ nặng đôi khi vẫn có thể gây ra giãn tĩnh mạch và rồi nó sẽ biến đi một khi bệnh gan thoái lui. Cần nhấn mạnh rằng mặc dù chảy máu phần trên dạ dày-ruột ở một người bệnh xơ gan là điều khá nghi có giãn tĩnh mạch, song chừng một nửa số bệnh nhân này sẽ chảy máu là do các thương tổn khác (ví dụ: viêm dạ dày, loét). Do vậy, điều mổ chít là phải loại trừ các nguyên nhân chảy máu không phải do giãn tĩnh mạch thì việc điều trị mới thích hợp được.

**HỘI CHỨNG MALLORY-WEISS** Với sự ra đời của kỹ thuật soi thực quản-dạ dày-tá tràng, hội chứng Mallory-Weiss đã được chứng minh là có tên số

ngày càng gia tăng như một nguyên nhân gây chảy máu phèn trên dạ dày-ruột (xem chương 34). Hội chứng này do rách niêm mạc ở tầm vị thường được đặc trưng, trong bệnh sùi, bởi triệu chứng nôn óc hay nôn không có máu tiếp theo là nôn ra máu.

**CÁC THƯƠNG TỐN KHÁC** Các thương tổn thực quản ít chảy máu bao gồm viêm thực quản và carcinom; các thương tổn này thường gây chảy máu mạn tính và ít khi gây chảy máu ào ào. Carcinom dạ dày có thể gây chảy máu dạ dày ruột mạn tính. U lympho, polyp và các u khác của dạ dày và ruột non thì ít gặp và do vậy, là những nguyên nhân hiếm gây xuất huyết. U cơ nhẫn và sarcoid có nhẫn cũng hiếm tương tự song vẫn có thể làm chảy máu ào ào. Chảy máu tá tràng và túi phụ hông tràng tương đối ít gặp. Thiếu năng huyết quản của các mạch máu mạc treo, gồm bệnh tắc hay không tắc, có thể gây là lồng có máu.

Các phình mạch chủ trong xơ cứng động mạch có thể vỡ vào ruột non; một biến cố như vậy thi bao giờ cũng mang tính định mệnh. Biến cố vỡ như vậy còn có thể xảy ra tiếp theo giải phẫu tái tạo động mạch có hình thành kẽ rò giữa mảnh ghép tổng hợp với lòng ruột. Một biến cố xuất huyết nhẹ có thể xảy ra trước một xuất huyết ào ào bất thắn từ một kẽ rò động mạch chủ-ruột non. Chảy máu đột ngột cũng có thể xảy ra sau chấn thương do rách gan; biến cố này có thể khiến máu mất đi vào các đường mòn (ví dụ chảy máu đường mòn).

Loạn tạo máu tiên phát, gồm bệnh bạch cầu, các tình trạng giảm tiểu cầu, bệnh ứ chảy máu, đông máu rải rác trong lòng mạch, có thể làm chảy máu dạ dày-ruột đáng kể. Da hồng cầu có thể kèm theo gia tăng bệnh loét và cũng có thể gây chảy máu dạ dày-ruột do nghẽn mạch mạc treo hay tĩnh mạch cửa. Bệnh nút quanh động mạch, tử ban Henoch-Schonlein và các hình thái khác của viêm mạch máu cũng có thể làm mất máu dạ dày-ruột. Chảy máu dạ dày-ruột có thể gặp trong bệnh nhiễm tinh bột, bệnh Osler-Weber-Rendu, các dị hình động tĩnh mạch khác, bệnh chun già u vàng, hội chứng Turner, các u máu ruột, u nở thần kinh, sarcoid Kaposi và hội chứng Peutz-Jeghers. Tăng urê máu có thể gây mất máu dạ dày-ruột, biểu hiện làm tăng thường gặp nhất là xuất huyết kín đáo, mạn tính, lan tỏa tại các vùng niêm mạc dạ dày và ruột non bị tổn thương.

## CẤM HUYỀN CHẤY MÁU PHÈN DƯỚI DA DÀY-RUỘT

Các thương tổn hàn mòn và trực tràng Những luợng máu đỏ tươi trên bề mặt da phèn và các giây vệ sinh thường là do trĩ gây ra; những biến cố chảy máu như vậy thường bị thúc đẩy khi đại tiện phân rắn phải rắn mạnh. Nứt hậu môn và rò hậu môn có thể biểu hiện giống như vậy. Viêm trực tràng là một nguyên nhân khác gây chảy máu ở ruột thẳng; bệnh này thường xảy ra ở người lớn trẻ tuổi nhất là ở những cấp tuyến ái đồng giới nam. Trong trường hợp này, viêm trực tràng có thể do nhiễm trùng lỵ cầu hay mycoplasma hoặc có thể vô căn. Chấn thương trực tràng là một nguyên nhân là phân có máu, và việc đặt các dị vật vào trong vòm trực tràng có thể làm thông cũng như chảy máu trực tràng. Cần nhấn mạnh rằng bệnh lý hậu môn không loại trừ các nguồn gốc khác làm mất máu và phải được tìm hiểu và phân biệt.

**CÁC THƯƠNG TỐN Ở ĐẠI TRÀNG** Carcinom đại tràng cũng như polyp đại tràng có thể làm mất máu mạn tính. Các thương tổn loạn sản mạch máu, thường liên quan đến đại tràng lớn, là một nguyên nhân quan trọng làm chảy máu cấp tính và mạn tính ở người cao tuổi; các thương tổn mạch máu này có thể xác định được nhờ chụp động mạch hoặc soi đại tràng. Ả lồng có máu thực sự là hiện tượng thường gặp và có thể là triệu chứng hiện hữu ở những người bệnh đang bị viêm loét đại tràng. Triệu chứng này ít thấy trong viêm đại tràng u hạt, song chảy máu kín đáo lại có thể tìm thấy trong phân. Chảy máu có thể đi kèm là chảy do nhiễm trùng như ly trực khuẩn, ly amip, bệnh do campylobacter và hiếm hơn do salmonella. Ở người cao tuổi, viêm đại tràng thiếu máu có thể là một nguyên nhân là chảy cổ máu; thương tổn này còn có thể gặp ở các phụ nữ trẻ đang dùng thuốc tránh thai.

**TÚI PHÌNH** Túi phình đại tràng thường khu trú nhiều nhất ở đại tràng kích mạc; tuy vậy, chảy máu túi phình có thể bắt nguồn từ bất cứ nơi nào của đại tràng. Chảy máu từ các túi phình của đại tràng là một nguyên nhân chảy máu ào ào phản dưới dạ dày-ruột. Triệu chứng thường thấy của chảy máu túi phình là đại tiện không đau ra phân máu nâu sẫm. Túi phình Meckel, một dị thường bẩm sinh của phần cuối bờ tràng, có ở hai phần trăm số dân và có thể gây chảy máu. Mặc dù chỉ có mười lăm phần trăm túi phình này là chứa niêm mạc dạ dày thôi, song

một nửa số lần thường gây chảy máu đều chưa niêm mạc dạ dày. Dị thường này là một nguyên nhân quan trọng làm chảy máu cấp ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi.

### TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH CHÁY MÁU ĐA DÀY-RUỘT

Việc tiếp cận người bệnh chảy máu tùy thuộc vị trí, phạm vi và mức độ chảy máu. Người bệnh nôn ra máu thường là chảy máu nhiều hơn (thường quá 1.000 ml) những người chỉ là phản ứng thời (thường 500 ml hoặc ít hơn), và tỷ lệ chết với trường hợp trên chừng gấp hai lần trường hợp dưới. Thoát nhìn, thấy người bệnh có thể đang lâm vào một tình trạng sốc. Trước khi hỏi bệnh sử và thăm khám toàn diện, phải ghi nhận các dấu hiệu sống, định nhóm máu và thử phản ứng chéo và đặt một đường truyền tĩnh mạch có lõi truyền huyết thanh mặn và các chế phẩm làm tăng thể tích máu khác. Người thầy thuốc khởi sự đánh giá người bệnh chảy máu phải nhận thức rằng điều cần thiết trước tiên là duy trì thỏa đáng thể tích trong lồng ngực và tĩnh ống định huyết động trong quá trình tiến hành chẩn đoán.

**Bệnh sử** Một bệnh sử hoặc triệu chứng gợi ra bệnh loét trước đó có thể là một dấu mối hối ịch. Tương tự, nếu mới nghiên rượu, hoặc uống các thuốc chống viêm càng khiến dễ nghĩ ngã viêm chợt dạ dày nhiều hơn. Nếu nghiên rượu lâu rồi thì giãn tĩnh mạch thực quản càng là nguyên nhân có phần chắc hơn gây chảy máu. Uống aspirin cũng có thể gây viêm dạ dày-tá tràng, hoặc dạ dày, và chảy máu. Có tiền sử trước đây chảy máu dạ dày-ruột có thể là một thông tin hữu ích cũng như có tiền sử gia đình mắc bệnh đường ruột hoặc thể tăng chảy máu. Nếu mới đây có nôn óc tiếp theo là nôn ra máu thì nên nghĩ tới khả năng hội chứng Mallory-Weiss. Khởi phát cấp điểm là chảy có máu có thể là dấu hiệu đang có m, bệnh viêm ruột non hay nhiễm trùng đại tràng. Điều quan trọng là còn phải loại trừ các bệnh toàn thân đi kèm hoặc chấn thương mót dây, là vì chảy máu do viêm chợt dạ dày thường thấy trong các bệnh như vậy.

**Khám thực thể** Tiếp theo việc đánh giá những thay đổi mạch và huyết áp từ thể đứng và tiến hành bù thể tích tuần hoàn rồi, phải tiến hành thăm khám để tìm ra các dấu mót gây bệnh. Khám kỹ khoang mồm và mũi họng có thể i-ri trừ nguyên nhân chảy máu không phải tại đường ruột. Khám ngoài da có

thể phát hiện hiện tượng giãn mao mạch đặc trưng của bệnh Osler-Weber-Rendu (mặc dù dấu hiệu này không thể nhìn thấy nếu đang thiếu máu nặng), nhiễm sắc tố quanh mõm trong hội chứng Peutz-Jeghers, u xơ bì trong bệnh u xơ thần kinh, các nang tuyến bã và các u xương của hội chứng Gardner, tủ ban só thấy được thường gặp trong viêm mạch máu, hoặc nhiễm sắc tố lan tỏa trong nhiễm sắc tố sắt. Các dấu tích của bệnh gan mạn tính như u mạch hình sao, chủng to vú, teo tinh hoàn, vàng da, cổ trướng và gan lách to phải khiếu nghỉ đến tăng áp lực của dẫn tối chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày. Hạch lympho to đิง kẽ hoặc các khối u trong bụng phản ánh các bệnh ác tính trong đó. Khám kỹ trực tràng là điều quan trọng để loại trừ bệnh lý tại chỗ cũng như để quan sát màu sắc của phân.

**Các nghiên cứu labo** Các nghiên cứu ban đầu phải bao gồm hematoцит, hemoglobin, quan sát kỹ các nét hình thái học của hồng cầu (hồng cầu nhỏ giảm sắc là dấu hiệu mất máu mạn tính), đếm và tách công thức bạch cầu, và đếm tiểu cầu. Thủ nghiệm thời gian prothrombin, thời gian sinh một phần thromboplastin và các nghiên cứu đông máu khác có thể nhằm loại trừ các khuyết tật đông máu sơ phái hay thứ phái. Chụp röntgen ổ bụng i-ri khi giúp ích chẩn đoán trừ phi nghĩ có thủng một tạng nào đó. Mặc dù các nghiên cứu ban đầu là đáng giá trị và có ý nghĩa máu chót, song việc đánh giá lại các dữ kiện labo là điều quan trọng khi người ta theo dõi diễn biến lâm sàng của chảy máu.

**Tiếp cận chẩn đoán và điều trị** Chẩn đoán người bệnh chảy máu dạ dày-ruột phải được tiếp cận tùy từng trường hợp. Việc xử lý ban đầu chảy máu dạ dày-ruột có thể đặt dưới sự chỉ đạo của người thầy thuốc nội khoa, song nên tham vấn một nhà ngoại khoa trong trường hợp cần giải phẫu.

Nếu có một bệnh sử là phản ứng nôn ra máu hoặc nghĩ chảy máu ở phần trên đường dạ dày-ruột, thì người bệnh phải được đặt một ống thông mũi dạ dày để làm sạch dạ dày và để xác định xem liệu có chảy máu ở phần trên đường dạ dày-ruột hay không. Nếu lần đầu hút dịch trong thì phải lưu ống thông đó nhiều giờ là vì chảy máu tá tràng vẫn có thể xảy ra dấu lần đầu hút ra dịch trong. Nếu dịch hút ra không có máu trong lúc đang chảy máu thì có thể kết luận hợp lý rằng hiện không có chảy máu tại khu vực dạ dày-tá tràng và có thể rút ống thông

mũi-dạ dày ra. Tuy vậy, nếu không có bằng chứng đang chảy máu lúc đặt ống thông mũi dạ dày thì người ta vẫn không thể đoán chắc là chảy máu đã không xảy ra tại dạ dày hay tá tràng và có thể cần tiến hành nội soi.

Nếu hút qua ống thông mũi-dạ dày có máu đỏ hay chất "bã cà phê" thì nên khởi sự tuổi huyết thanh mềm vào dạ dày. Tuổi như vậy nhằm hai mục đích: nó giúp nhà lâm sàng đánh giá màu lè tình trạng chảy máu và rửa sạch máu cũ trong dạ dày trước khi có thể tiến hành nội soi. Các thao tác chẩn đoán tiếp theo sẽ tùy thuộc chảy máu còn tiếp diễn hay không; sự thế này có thể được đánh giá dựa vào các dấu hiệu sống, như cảm truyền máu và số lần đại tiện và tình chất phân. Phần lớn các trung tâm y khoa hiện nay có đủ các nhà nội soi cũng như những nhà chụp röntgen có kinh nghiệm với các phương tiện để tiến hành chụp động mạch chọn lọc thành thủ có thể được thực hiện khẩn cấp thủ thuật nội soi hoặc các nghiên cứu chụp động mạch có thể tiến hành được trong vài giờ sau khi người bệnh nhập viện. Phải nhấn mạnh rằng muốn chứng minh một thương tổn ở một người bệnh chảy máu dạ dày-ruột thì phải làm thấy bằng chứng rằng thương tổn này chính là nơi đang chảy máu (Hình 37-1).

Nếu chảy máu đã ngừng, và người bệnh ổn định, người ta tiến hành cho uống baryt chụp thực quản-dà

dày-tá tràng hoặc chụp cả phần trên đường tiêu hóa. Mặc dù nội soi đem lại giá trị chẩn đoán cao hơn song không có bằng chứng thuyết phục được là sống sót già tăng nếu tiến hành nội soi sớm. *Thẩm khám bằng barium* có thể nhận biết một nguồn gốc có khả năng gây xuất huyết song vẫn có nhiều hạn chế đối với kỹ thuật chụp bằng tia X. Trước hết các thương tổn viêm chợt dạ dày và rò Mallory-Weiss là không thể nhìn thấy được bằng chụp tia X. Thứ hai, nếu người bệnh lại chảy máu tiếp theo uống barium thì chất cản quang được giữ lại này sẽ gây khó khăn cho nội soi và khiến thủ thuật chụp động mạch không thể tiến hành được. Rõ là cách tiếp cận trong tình huống này phải tùy thuộc từng trường hợp riêng biệt. Việc quyết định sử dụng kỹ thuật soi thực quản-dạ dày-tá tràng hoặc chụp cả uống barium sẽ tùy thuộc nhiều biến số, gồm cả được một nhà nội soi có kinh nghiệm và tình hình bệnh nhân. Mặc dù các công trình cho thấy tiến hành nội soi khẩn cấp và một cách tiếp cận chẩn đoán thận trọng cung chung không làm giảm nguy cơ tử vong cho người bệnh, song tiến hành nội soi khẩn cấp có thể có vai trò quan trọng trong việc lập kế hoạch điều trị ở một số bệnh nhân xơ gan hoặc trước đây đã được giải phẫu dạ dày. Nhờ nhận biết các bệnh nhân khác có các mạch máu nhạy cảm được và do vậy nhận biết được một nguy cơ cao chảy máu trở



Hình 37-1. Các hình chụp nội soi ở một bệnh nhân nôn ra máu.

A- Xác định được một ổ loét đặc theo bờ cong nhỏ dạ dày (mũi tên).

B- Cũng ổ loét đó đang chảy máu từ một động mạch đang phun máu (mũi tên chỉ).

lại nếu có thể ngăn chặn được các biến chứng có thể xảy ra. Các kỹ thuật mới làm cầm máu các ổ hoét hoặc làm xơ hóa các bối tinh mạch thông qua con đường nội soi có thể mở rộng các chỉ định và nâng cao tính hiệu quả của thủ thuật nội soi tiến hành sớm trong tương lai.

**Chảy máu dai dẳng phần trên dạ dày-ruột** phải được xem xét một cách khác, và phần lớn các nhà lâm sàng muốn tiến hành ngay lập tức soi thực quản dạ dày tá tràng. Xác định được vị trí và nguyên nhân chảy máu là điều máu chót để hoạch định biện pháp thích hợp, nhất là nếu nghĩ giãn tĩnh mạch. Do vậy, dữ liệu giải phẫu, chụp động mạch, hoặc nghĩ giãn tĩnh mạch chảy máu là những chỉ định chính soi thực quản dạ dày tá tràng trong việc đánh giá người bệnh chảy máu dai dẳng phần trên dạ dày-ruột. Ngược lại trong chảy máu do  $\alpha$ , soi thực quản dạ dày tá tràng đánh giá khó hơn, là vì máu chảy ra nhiều che lấp không nhìn thấy tồn thương niêm mạc, nên có thể cần thiết tiến hành chụp động mạch bổ sung cho nội soi.

Nếu chảy máu vẫn tiếp diễn và nội soi không phát hiện được nội chảy máu thì có thể là chảy máu ngoài dày chằng Treitz. Trong tình huống này, chụp động mạch thường có giá trị xác định chẩn đoán. Chứng minh nội chảy máu bằng chụp động mạch đòi hỏi mất một lượng máu ≥ nhất 0,5 ml/phút. Các tướng quan lâm sàng phản ánh mức độ mất máu này gồm giảm huyết áp tư thế và sự cần thiết phải truyền máu để duy trì các dấu hiệu sống ổn định. Chụp động mạch khẩn cấp có thể định được vị trí chảy máu; tuy vậy, nguyên nhân chảy máu có thể không xác định được trừ phi co giãn tĩnh mạch, dị hình huyết quản hoặc phình mạch.

Chụp động mạch để điều trị là một cách tiếp cận hữu ích nhằm kiểm soát chảy máu dai dẳng. Truyền liên tục vào động mạch các thuốc co mạch, như vasopressin chẳng hạn, thường có hiệu quả trong việc khống chế chảy máu do hoét dạ dày hay rách Mallory-Weiss. Ngoài ra, có thể tiêm trực tiếp chất gây tắc mạch vào động mạch túi vùng chảy máu. Tuy vậy, tiêm truyền tĩnh mạch vasopressin và gây xơ hóa bằng nội soi là các biện pháp khống chế chảy máu do giãn tĩnh mạch có hiệu quả hơn chụp động mạch.

Nếu xác định được chảy máu giữa tĩnh mạch thực quản bằng nội soi phần trên thì có thể khống chế được chảy máu bằng tiêm truyền vasopressin qua tĩnh mạch ngoại vi. Hiệu quả của một liệu pháp như vậy tùy thuộc toàn trạng người bệnh được đánh giá bằng các thông số lâm sàng và labo. Người ta đã cho thấy tiêm vasopressin vào thẳng động mạch không có hiệu quả hơn so với tiêm đường tĩnh mạch để kiểm soát chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản. Những trường hợp chảy máu này cũng có thể kiểm soát được bằng một quả bóng gây chèn ép với một ống thông kiểu Sengstaken-Blakemore. Không giống vasopressin, kỹ thuật này nói chung được dùng như một biện pháp làm ổn định trước khi tiến hành giải phẫu giải quyết đứt điểm nội trong 48 h khi có thể được. Kỹ thuật làm xơ hóa giãn tĩnh mạch bằng nội soi đã ra đời như một liệu pháp có hiệu lực giải quyết chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản nên được ứng dụng nếu điều kiện cho phép trước khi tiến hành giải quyết.

Trong việc đánh giá chảy máu phần dưới dạ dày-ruột thì biện pháp quan trọng nhất là thăm khám bằng ngôn ngữ, bằng soi ống hậu môn và soi đại tràng xích ma. Kỹ thuật sau cũng có thể nhận dạng được nội chảy máu hoặc ghi nhận được nội chảy máu từ phía trên. Soi đại tràng là một kỹ thuật có giá trị để đánh giá các bệnh nhân chảy máu phần dưới dạ dày ruột mức độ nhẹ hoặc vừa. Chuẩn bị đại tràng bằng cách dùng các dung dịch mềm thư giãn cho phép quan sát bằng ống nội soi đại tràng trong nhiều giờ. Phản ứng các dị thường ở ruột già, kể cả loạn sản mạch máu, đều có thể phát hiện được và xử lý bằng cắt bỏ các polyp hoặc đốt điện. Nếu tiếp tục rỉ máu thì tiến hành chụp động mạch có thể giúp định được nội chảy máu và cho phép tiêm truyền tại chỗ các thuốc co mạch để kiểm soát chảy máu. Là vì chụp động mạch phát hiện được các thương tổn đang chảy máu chỉ khi nào mất máu quá 0,5 ml/phút và chảy máu dạ dày ruột có chiều hướng diễn ra cách hồi, nên chụp động mạch thường không có giá trị chẩn đoán. Chụp nhấp nháy dùng hóng cầu có đánh dấu phóng xạ là kỹ thuật nhạy hơn chụp động mạch trong việc phát hiện mất máu 0,1 ml/phút nên có thể được sử dụng để thăm dò chảy máu ít nghiêm trọng. Tuy vậy, chụp nhấp nháy chẩn đoán chảy máu không đặc hiệu bằng chụp

động mạch, nói chung định vị được thường tồn và ít khi cho một chẩn đoán giả đoạn. Chụp nháy để chẩn đoán chảy máu có lợi nhất trong việc phát hiện chảy máu đang tiến triển, mức độ nhẹ hoặc cách hồi cho kết quả nhanh hơn chụp động mạch và mang lại kết quả chẩn đoán tối đa. Sau cùng, thực baryt đã có một vai trò giới hạn trong việc đánh giá chảy máu cấp tính ở trực tràng. Mặc dù nó có thể định được vị trí nguồn gốc chảy máu song nó lại không xác định được dung nồi chảy máu. Hơn nữa, nếu rỉ máu tiếp diễn thì thủ thuật soi đại tràng hay chụp động mạch, tiến hành sau đó sẽ khó đánh giá vì chất cản quang vẫn còn lại. Do vậy, người ta khuyên không dùng baryt trong các trường hợp chảy máu cả phần trên lẫn phần dưới ít nhất 48h sau khi ngừng chảy máu.

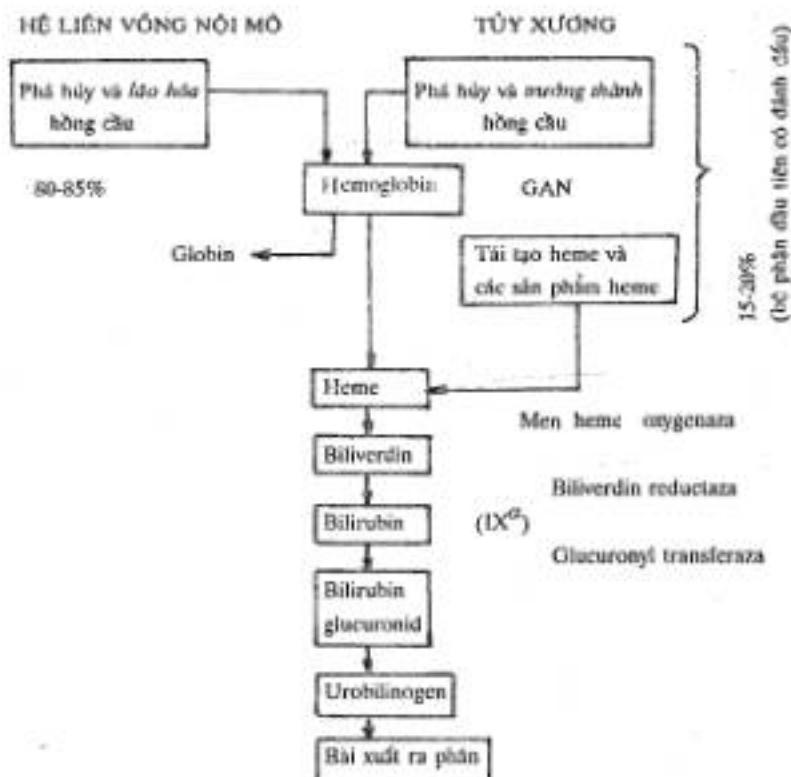
VÀNG ĐÁ

Vàng da (icterus) chỉ tình trạng nhiễm sắc tố màu vàng ở da và cung mạc do bilirubin. Đây là hậu quả của tăng bilirubin trong máu lưu hành. Người bệnh vàng da có thể đi khám vì nước tiểu sẫm màu hoặc da hay cung mạc có màu vàng và đây là triệu chứng lâm sàng đầu tiên được phát hiện. Cung mạc vàng được quy là do mổ tế bào này có nhiều tổ chức chun có một ái lực đặc biệt đối với bilirubin. Vàng da phải phân biệt với các nguyên nhân khác cũng khiến da nhiễm sắc tố vàng như tăng caroten-máu (xem thêm ch.51 và 76) là do hiện diện các sắc tố dạng caroten ở trong máu lưu hành và có kèm vàng da nhưng không vàng cung mạc.

Nồng độ bilirubin huyết thanh là từ 0,3 đến 1,0 mg/dL (hoặc 5,1 đến 17 milimol/lít) và, bình thường, ra phèn lỏng không được liên kết (hình 38-1).

### 3B. VÀNG DA VÀ GAN TỐ

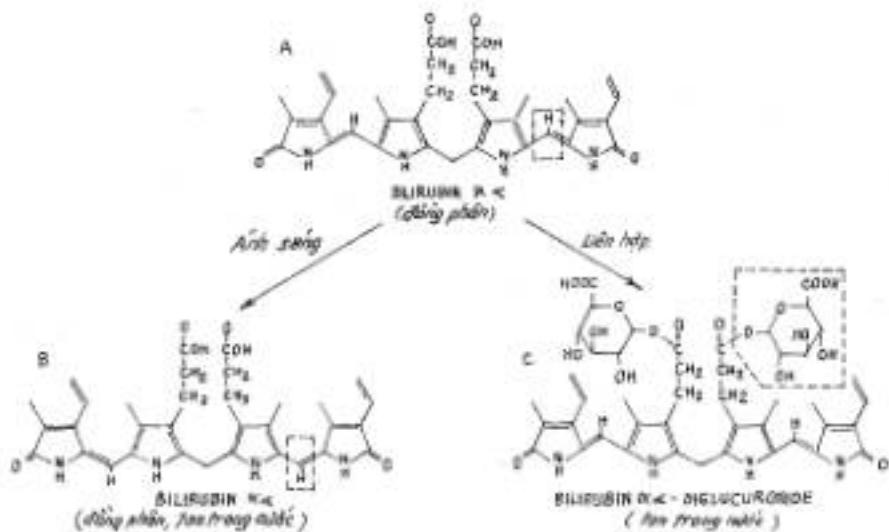
**Hình 38-1.** Các nguyên tố và các chất nền nhau của bilamin và các phân đoạn chia nhỏ hóa học xuất hiện sau



Nồng độ dịch thực theo đồ vàng da bắt đầu biểu hiện rõ trên tim sảng thì không cố định, song người ta thường có thể nhận biết được vàng da khi nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh vượt quá 2 đến 2,5 mg/dl. Nếu vàng đậm thì da có thể có một màu lục nhạt do bilirubin chuyển thành biliverdin, một sản phẩm oxy hóa của bilirubin.

Quá trình oxy hóa diễn ra dễ dàng hơn với bilirubin liên hợp, và do vậy màu xanh lục dễ nhìn thấy hơn

với điều kiện tăng rõ bilirubin liên hợp trong máu. Khi bilirubin được tiếp xúc với ánh sáng lam nhám thấy được (430 đến 470 nm) thì các đồng phân của bilirubin được sản xuất ra. Các đồng phân quang học này là phản ứng (vì chúng không cho phép tạo cầu nối hydro bền trong phân tử) và có thể được gán bài xuất vào mặt mà không cần được liên hợp hóa (Hình 38-2).



Hình 38-2. Giản đồ cho thấy sự hoán chuyển bilirubin IX $\alpha$  thành các dẫn chất tan trong nước bởi phản ứng quang học hoặc ánh sáng đèn. Tại A là sắc tố đồng phân  $\alpha$ -không liên hợp bình thường; đường gạch chỉ vị trí đồng thống của H tại các cầu methen nối các phân tử pyrrol. B chỉ tác dụng của ánh nắng dẫn tới hình thành đồng phân E-E tan trong nước; hình hộp có đường gạch là để nhấn mạnh sự đảo ngược của các nguyên tử H tại các cầu methen giữa các phân tử pyrrol. C chỉ sự tạo thành bilirubin diglucuronide tan trong nước; hộp đường gạch đánh lừa một trong hai nida acid glucuronic.

## SẢN XUẤT VÀ CHUYỂN HÓA BILIRUBIN

Các nguồn bình thường sản xuất bilirubin (Hình 38-2)

Phần lớn bilirubin được sản xuất từ di-hóa hemoglobin hiện diện trong tế bào hồng cầu lão hóa. Bình thường ra, nguồn này chiếm chừng 80 đến 85 phần trăm lượng bilirubin sản xuất hàng ngày. Khi một tế bào hồng cầu trong máu lưu hành đạt tới điểm kết thúc đời sống bình thường của nó chừng 120 ngày, thì nó bị phá hủy trong hệ liên vòi nội mao. Trong quá trình di-hóa hemoglobin, trước hết globin được tách khỏi heme, sau đó phân tử heme (ferroprotoporphyrin IX) được tách ra theo cơ chế oxy hóa và chuyển thành bilirubin nhờ một men oxygenaza heme của vi khuẩn. Hệ enzym này đổi hồi oxy và một đồng yếu tố, nicotinamid adenine dinucleotid phosphat (NADPH). Bilirubin (dưới dạng hóa học của bilirubin IX  $\alpha$ ) sau đó được hình thành từ biliverdin nhờ men biliverdin reductase.

Chừng 15 đến 20 phần trăm bilirubin được sản xuất từ các nguồn khác nguồn hồng cầu lão hóa. Một nguồn là sự phá hủy các tế bào dạng hồng cầu đang trưởng thành trong胎兒, hoặc cái gọi là胎兒 hồng cầu vô hiệu (xem ch.287). Nguồn khác là các thành phần không phải dạng hồng cầu, nhất là tại gan, và có liên quan đến sự tái sinh heme và các protein heme (như cytochrome, myoglobin và các enzym chứa heme). Hai nguồn bilirubin này được mệnh danh là *phản xuất có đánh dấu ban đầu*, một thuật ngữ xuất phát từ các thực nghiệm với glycine có đánh dấu và axit  $\Delta$ -aminolevulinic (ALA). Do vậy, khi đem glycine có đánh dấu tiêm cho một người bình thường thì chừng 15 phần trăm xuất hiện trong urobilinogen có trong phân từ 3 đến 5 ngày đầu; 85 phần trăm chất đánh dấu này xuất hiện trong một khoảng thời gian lâu hơn với đỉnh điểm chừng 120 ngày và phản ánh lượng bilirubin được sản xuất ra từ sự phá hủy bình thường các tế bào hồng cầu lão hóa.

**Chuyển vận bilirubin** Sau khi giải phóng bilirubin không liên hợp vào huyết tương thì thật sự toàn bộ sắc tố này được gắn chặt vào albumin. Khả năng gắn tối đa là 2 mole bilirubin cho một mole albumin

theo một cách thuận nghịch và không đồng hóa trị. Một số anion hữu cơ như sulfonamid và salicylate chống hẹn, cạnh tranh với bilirubin và có thể đẩy bilirubin ra khỏi albumin khiến nó đi vào các mô tế bào như hệ thần kinh trung ương. Phần lớn bằng chứng gần albumin là nhờ các nghiên cứu dùng bilirubin không liên hợp. Bilirubin liên hợp cũng gắn vào albumin song theo cả hai cách một chiều và hai chiều. Cách gắn thuận nghịch tương tự như cách gắn không đồng hóa trị của bilirubin không liên hợp, song gắn yếu hơn nhiều. Typ thứ hai liên quan đến một phức hợp albumin - bilirubin rất chặt, không thuận nghịch xuất hiện trong huyết thanh khi hoạt động bài xuất bilirubin của gan bị suy giảm (ví dụ, trong trường hợp ứ mật). Do bản chất của cơ chế gắn nên phức hợp này không xuất hiện trong nước tiểu. Dạng liên hợp albumin-bilirubin này cũng có thể phát hiện được trong huyết thanh nhiều tuần sau khi giải quyết tắc nghẽn hoặc trong khi bình phục khỏi bệnh vàng da do tế bào gan.

Người ta tìm thấy bilirubin trong các dịch có thể (dịch não tuy, tràn dịch khớp, nang...) theo tỷ lệ cân xứng với nồng độ albumin của các dịch này song không thấy có trong các chất chế biến thực sự như nước mắt, nước bọt và dịch tuy.

Màu vàng còn chịu ảnh hưởng của lưu lượng máu và tình trạng phì. Các chi bị liệt và các vùng phì sẽ có chiều hướng không bắt màu, và vàng da "một bên" có thể gặp ở những người bệnh có liệt nửa thân và phủ nếp vàng da xuất hiện.

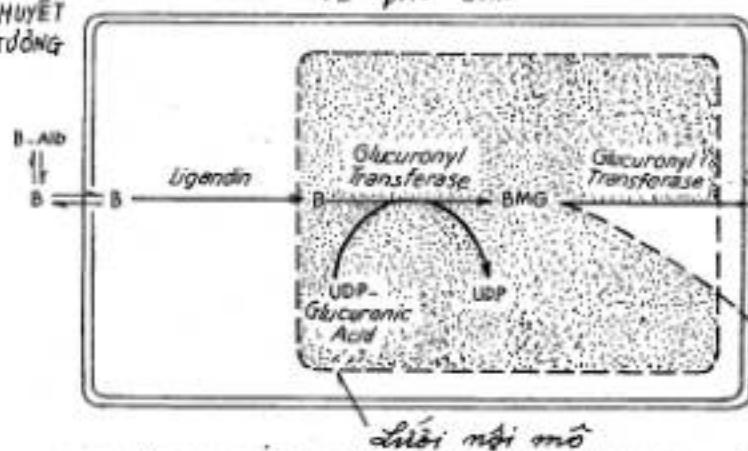
**Chuyển hóa bilirubin ở gan** (Hình 38-3) Gan chiếm một vai trò trung tâm trong chuyển hóa các sắc tố mật. Người ta thừa nhận có 3 giai đoạn riêng biệt: (1) bắt giữ ở gan, (2) liên hợp và (3) tiết ra mật. Trong 3 giai đoạn này, tiết ra mật thể hiện một giai đoạn có giới hạn và là một giai đoạn để bị ảnh hưởng nhất nếu tế bào gan bị thương tổn.

**BẮT GIỮ** Bilirubin không liên hợp gắn vào albumin được đưa tới tế bào gan, và ngay lúc tới thi sáp tố và albumin đã phân ly nhau. Giai đoạn bắt giữ và sau đó sự tích trữ bilirubin ở gan lời kéo việc gắn bilirubin vào một số protein anion bảo vệ có chức năng gắn, nhất là ligandin. Liên tượng gắn này có thể ngăn cản bilirubin tràn trở lại vào huyết tương.

**LĨA HỢP** Bilirubin không liên hợp không tan trong nước nên phải được chuyển thành một dẫn chất tan trong nước để được gan tiết ra thành mát. Quá trình này được hoàn tất tại nơi mà bilirubin được ưu thế chuyển thành bilirubin glucuronid. Phản ứng diễn ra trong lối nội bào tương của các tế bào gan nhờ tác động của men bilirubin glucuronyl transferaza. Như được trình bày trên hình 38-3, quá

### TẾ BÀO GAN

HUYỆT  
TƯỚNG



**MÃI** Hình 38.3 Giản đồ bài giải, liên hợp và tiết bilirubin bởi tế bào gan. Mặc dầu sự chuyển đổi BMG thành BDG hình như được xúc tác bởi men glucuronyl transferaza, song một số người cho rằng nó được thành hình bởi một men transglucuronidaza mảng bào tương.

- B = Bilirubin
- BMG = Bil. monoglucuronid
- BDG = Bil. diglucuronid
- UDP = Uracil diphosphat

**BÀI XUẤT HOẶC CHẾ THÀNH MÁT** Bilirubin thường ra, bilirubin muộn được tiết thành mát thì **sắc tố phải ở dưới dạng liên hợp**. Mặc dù toàn bộ quá trình chưa được hiểu đầy đủ, song dường như bilirubin liên hợp tiết thành mát là một bước tách thuộc năng lượng về **mức độ ogradi hạn** trong quá trình chuyển hóa bilirubin của gan. Khi bước này bị cản trở thì hai hậu quả xảy ra: (1) giảm bài tiết bilirubin vào đường mật, và (2) "trào ngược" hoặc bilirubin từ tế bào gan vào lại trong dòng máu.

Như đã chỉ ra ở trên, bilirubin IX α có thể tồn tại dưới bốn dạng đồng phân hình học. Dạng đồng phân xuất hiện tự nhiên là dạng Z-Z (xem hình 38-2) tạo ra cấu nối hydro nội phân tử khiến phân tử trở nên kỵ nước. Các dạng đồng phân khác (Z-E, E-Z và E-E, tùy thuộc vị trí các hydro tại hai chỗ có liên kết kép) có thể được tạo ra nếu được tiếp xúc với ánh sáng màu xanh lá và không bền vững. Các dạng này tan trong nước là vì cấu trúc hình học của chúng ngăn cản sự liên kết hydro nội phân tử. Do vậy, các đồng phân này (đồng phân quang học) có thể được **tiết** vào đường mật mà không cần phải **được liên hợp**. Đồng phân tự nhiên Z-Z cũng trở nên tan trong nước nhờ liên hợp với acid glucuronic,

trình này thể hiện một phản ứng hai bước, bước đầu thành hình monoglucuronid tiếp theo là sản xuất ra diglucuronid. Bình thường ra, mặt chia 85 phần trăm bilirubin dạng liên hợp hai lần và 15 phần trăm dạng liên hợp một lần. Bilirubin không liên hợp, bình thường ra, không được gan tiết thành mát (trừ phi được oxy hóa quang học, xem ở dưới).

Bilirubin glucuronid được hình thành sẽ ngăn cản liên kết hydro nội phân tử, khiến phân tử thành phân cực và dễ chế tiết sắc tố vào đường mật (Hình 38-2).

**Giai đoạn ruột của chuyển hóa bilirubin** Sau khi xuất hiện trong lòng ruột, bilirubin glucuronid có thể được bài tiết vào phân hoặc được chuyển hóa thành urobilinogen và các sản phẩm có quan hệ. Vì lý do tính phân cực của nó, bilirubin liên hợp không được tái hấp thu tại niêm mạc ruột, một cơ chế có thể giúp cơ thể giải thoát khỏi sắc tố này. Sự tạo thành urobilinogen từ bilirubin liên hợp cần tác động của các vi khuẩn và diễn ra tại phần trên ruột non và đại tràng.

Ngược lại với bilirubin liên hợp, urobilinogen được tái hấp thu từ ruột non đi vào tuần hoàn của và do vậy là thuộc tuần hoàn gan ruột. Một số urobilinogen được gan tiết trả lại vào mật; phần còn lại được bài xuất trong nước tiểu với một số lượng thường không quá 4 mg mỗi ngày. Khi cơ chế tiết mật của gan bị ảnh hưởng (ví dụ trong bệnh tật bào gan) hoặc bilirubin được sản xuất quá nhiều (ví dụ trong thiếu máu huyết tím), thì urobilinogen nước tiểu có thể gia tăng đáng kể.

Lượng bài xuất bình thường urobilinogen trong phân là từ 50 đến 280 mg mỗi ngày. Trong các điều kiện giảm tiết bilirubin liên hợp vào ruột (ví dụ bệnh gan, tắc đường mật) hoặc hủy vi khuẩn chỉ do dùng kháng sinh, thì sự bài xuất ra phân sẽ giảm. Trong thiếu máu tiêu huyết, urobilinogen tiết vào nước tiểu và phân tăng lên nhiều.

Ở một người bình thường có thể tích máu 5 lít và một nồng độ hemoglobin 15 g/dL, thì hemoglobin toàn phần trong máu hoàn toàn là 750g. Vì lý do có chừng 0,8 phần trăm số tế bào không cầu lông ngày bị phá hủy nên có tối 6,3 g hemoglobin phải bị di hóa.

**Bài xuất bilirubin qua thận** Bình thường ra, nước tiểu chứa một lượng bilirubin không thể phát hiện được bằng các kỹ thuật thường dùng, mặc dù có thể phát hiện được với bằng các kỹ thuật quang phổ nhạy. Bilirubin không liên hợp, vốn được gắn chặt với albumin, không được lọc qua cầu thận, và vì lý do không có quá trình chế tiết bilirubin tại ống thận, nên bilirubin không liên hợp (như dạng đồng phân  $\text{IXOL-Z-Z}$ ) không được bài xuất trong nước tiểu. Một khác bilirubin liên hợp ít gắn chặt hơn với albumin, một phần suất nhỏ (chừng 5 phần trăm) không được gắn. Bộ phận không gắn này có thể được thẩm tích và lọc qua cầu thận. Do vậy, trái với bilirubin liên hợp, một bộ phận bilirubin liên hợp của huyết tương xuất hiện trong nước tiểu. Muối mặt làm tăng tính thẩm tích của bilirubin liên hợp, và trong vàng da do tắc mật, nồng độ acid mật trong huyết tương có thể giải thích sự bài xuất gia tăng bilirubin liên hợp qua thận. Điều này còn có thể lý giải tại sao trong tắc đường mật, nồng độ bilirubin liên hợp trong huyết thanh có chiều hướng tăng tối đỉnh cao và không vượt quá 30 tới 40 mg/dL, còn trong thương tổn nặng tế bào gan thì nồng độ bilirubin có thể cao hơn.

#### CÁC TÉT HÓA HỌC PHÁT HIỆN CÁC SẮC TỐ MẶT

Tết hóa học được sử dụng rộng rãi nhất để phát hiện các sắc tố mật trong huyết thanh là phản ứng van den Bergh. Trong phản ứng này, các sắc tố bilirubin được diazo-hàn bằng acid sulfanilic, và các sản phẩm tạo sắc tố được định lượng bằng kỹ thuật sắc ký. Phản ứng van den Bergh có thể được sử dụng để phân biệt bilirubin không liên hợp với bilirubin  $\text{I}^{\text{r}}$  -  $\text{I}^{\text{s}}$  vì lý do các thuộc tính hòa tan

của các sắc tố khác nhau. Khi phản ứng được tiến hành trong một môi trường nước, thì bilirubin liên hợp tan trong nước phản ứng lại dễ cho cái gọi là phản ứng van den Bergh trực tiếp. Nếu phản ứng được thực hiện trong môi trường methanol các liên kết hydro nội phân tử của bilirubin không liên hợp bị phá vỡ, do vậy cả sắc tố liên hợp lẫn không liên hợp đều phản ứng, cho một định lượng nồng độ bilirubin toàn phần. Do đó nồng độ bilirubin toàn phần trả đi bilirubin phản ứng trực tiếp sẽ cho trị số gián tiếp, nghĩa là nồng độ bilirubin không liên hợp.

Trong phản ứng van den Bergh trực tiếp, chính xác nhất là các kỹ thuật được thực hiện ở thời điểm 1 phút. Nếu phản ứng tiến hành lâu hơn thì một lượng nhỏ sắc tố không liên hợp có thể bắt đầu phản ứng trong môi trường nước. Kết quả là, nếu phản ứng thực hiện vào lúc 30 phút ở một người bệnh tăng bilirubin không liên hợp trong máu, thì sẽ có thể có được các trị số thấp giả tạo bilirubin phản ứng gián tiếp. Điều này là để nhấn mạnh rằng các phản ứng van den Bergh trực tiếp và gián tiếp được xem là những cách đánh giá gần đúng (không phải cách định lượng tuyệt đối) các sắc tố liên hợp và không liên hợp.

Phương pháp chính xác nhất định lượng bilirubin trong các dịch sinh học liên quan đến sự tạo thành các methyl ester bilirubin (bằng kỹ thuật tiêm methanol trong môi trường kiềm) và do các sản phẩm bằng kỹ thuật sắc ký lỏng có nồng độ chính xác cao (HPLC: high performance liquid chromatography). Các công trình nghiên cứu bằng kỹ thuật này cho thấy huyết thanh bình thường chưa phần lớn là bilirubin không liên hợp, chưa tới 4 phần trăm bilirubin toàn phần ở trong dạng liên hợp. Điều này xác nhận điều nghi ngờ từ lâu là lượng nhỏ bilirubin "phản ứng trực tiếp" định lượng bằng phương pháp van den Bergh (0,1 đến 0,3 mg/dL) là không đúng và là con số quá cao về lượng bilirubin liên hợp thực sự hiện diện trong huyết thanh bình thường. Kỹ thuật HPLC cũng cho thấy ở người bệnh có bệnh gan và tăng bilirubin liên hợp trong máu, huyết thanh chứa những lượng đáng kể các dạng liên hợp đơn cũng như liên hợp kép. Tóm tắt những khác biệt mấu chốt trong các thuộc tính và các phản ứng của các sắc tố bilirubin được trình bày trong bảng 38-1).

Vệc định tính bilirubin trong nước tiểu có thể được

thực hiện bằng các viên tết vùng da (Ictotest) hoặc bằng giấy nhúng. Tết làm nổi bật cũng là một kỹ thuật đơn giản và có giá trị ứng nghiệm định tính. Nếu sức mạnh nước tiểu bình thường đúng trong một ống nghiệm thì sẽ nổi bật hoàn toàn trắng. Trong nước tiểu có bilirubin hạt sẽ có màu vàng. Sự khác biệt này có thể là tế nhị và chỉ thật hiển nhiên nếu so sánh với một mẫu nước tiểu bình thường và một mẫu chứa bilirubin, ống kề ống.

Ngoài trừ nước tiểu đậm đặc của nguyên nhân

thường gặp nhất khiến nước tiểu có màu vàng nâu hoặc vàng sẫm là bilirubin-niệu. Tuy vậy, các cơ chế khác và các bệnh có kèm nước tiểu sẫm màu phải được xem xét. Những trường hợp này gồm nước tiểu vàng do dùng thuốc (ví dụ sulfasalazin); nước tiểu đỏ do bệnh ứ porphyrin, hemoglobin-niệu, myoglobin-niệu hoặc các thuốc ví dụ povidone; và nước tiểu nâu sẫm hoặc đen là do acid homogenetic (trong bệnh mô xám nâu) hoặc do hắc tố (bệnh u hắc tố).

**Bảng 38-1. Đối chiếu những khác biệt quan trọng giữa bilirubin liên hợp và không liên hợp**

Các thuộc tính và phản ứng	Không liên hợp*	Liên hợp
Tan trong nước	0	+
Có ái lực với lipid	+	0
Bắt xuất qua thận	0	+
Phản ứng van den Bergh	Gián tiếp (toàn phần trừ trực tiếp)	Trực tiếp
Gắn vào albumin huyết thanh (thuận nghịch)	+++	+
Tạo thành phức hợp bilirubin-albumin (không thuận nghịch)	0	+†

\* Các thuộc tính này ứng dụng cho bilirubin IXα xuất hiện tự nhiên. Các đồng phân hình học và quang học khác hoạt động giống bilirubin liên hợp. Xem chi tiết trong bài.

(†) Có thể phát hiện được trong huyết tương trong trường hợp ở mặt (xem trong bài).

### TIẾP CẬN NGƯỜI VÀNG DA

Một khi vàng da được nhận biết về lâm sàng hoặc hóa học, thì điều quan trọng là phải xác định xem nó chủ yếu là do tăng bilirubin không liên hợp hay bilirubin liên hợp. Một dấu mối đơn giản về phương diện này là xác định xem bilirubin có hiện diện trong nước tiểu hay không. Nếu nó không có trong nước tiểu thì gọi ý là tăng bilirubin không liên hợp trong máu (là vì sắc tố này không được lọc qua cầu thận), nếu nó hiện diện thì chứng tỏ tăng bilirubin liên hợp trong máu.

Sau đó người ta có thể tiến hành định lượng hóa học các sắc tố bilirubin trong huyết thanh. Trong tăng bilirubin không liên hợp trong máu là chủ yếu, thì 80 đến 85 phần trăm lượng bilirubin huyết thanh toàn phần được định lượng như là không liên hợp bằng phản ứng van den Bergh, song hơn 96 phần

trong bảng kỹ thuật HPLC. Được xem là tăng bilirubin liên hợp trong máu nếu hơn 50 phần trăm bilirubin huyết thanh là typ liên hợp. Huyết thanh của những người bệnh này sẽ chứa cả thể liên hợp mono lẫn diglucuronid.

Những xáo trộn của chuyển hóa bilirubin có thể diễn ra thông qua một trong bốn cơ chế: (1) sản xuất thừa, (2) giảm bắt giữ ở gan, (3) giảm liên hợp tại gan, và (4) giảm bài tiết bilirubin vào ống mật (do các yếu tố cả trong gan lẫn ngoài gan). Vàng da cũn có thể được mô tả dựa trên cơ sở các cơ chế sinh bệnh hoặc các quá trình bệnh lý dẫn tới tăng nồng độ bilirubin. Do vậy, các thuật ngữ *vàng da máu huyết*, *vàng da do ứ mật* và *vàng da tắc mật* (hay *ở mật*) thường được sử dụng. Dành riêng các cách phân loại này và các thuật ngữ này là hữu ích, song ở bất cứ người bệnh nào cũng đều có thể

có không chỉ một sự xáo trộn hoặc không chỉ có một "typ" vàng da. Chẳng hạn, một người bệnh xơ gan có thể không những chỉ có thương tổn chức năng tế bào gan (và do vậy có vàng da do thương tổn tế bào gan) mà còn có cả tan huyết nữa. Hơn nữa, vàng da tắc mật có thể do hoặc là tắc mật cơ học các đường dẫn mật gốc hoặc do các yếu tố chức năng làm gan giảm bài tiết mật vào đường mật.

**Bảng 38-2. Phân loại vàng da dựa vào sự xáo trộn cơ bản của chuyển hóa bilirubin**

I. Chủ yếu tăng bilirubin không liên hợp trong máu

A. Sản xuất thừa

1. Tan huyết (trong và ngoài lồng mạch)
2. Tạo hồng cầu vô hiệu

B. Giảm bắt giữ ở gan

1. Thuốc (ví dụ: acid flavaapic)
2. Ăn chay dài ngày (< 300 cal/ngày)
3. Nhiễm khuẩn huyết.

C. Giảm quá trình liên hợp bilirubin (giảm hoạt tính men, glucuronyl transferaza)

1. Hội chứng Gilbert (giảm nhẹ hoạt độ transferaza)
2. Crigler-Najjar typ II (giảm vừa phải hoặc độ transferaza)
3. Crigler-Najjar typ I (không có men transferaza)
4. Vàng da sơ sinh
5. Thiếu hụt men transferaza mắc phái.
  - a. Ức chế do thuốc (ví dụ: pregnanediol, cloramphenicol)
  - b. Bệnh tế bào gan (viêm gan, xơ gan)\*
6. Nhiễm trùng huyết

II. Chủ yếu tăng bilirubin liên hợp

A. Bài xuất tại gan giảm (các khuyết tật tại gan)

1. Các rối loạn có tính chất gia đình hoặc di truyền
  - a. Hội chứng Dubin - Johnson, hội chứng Rotor
  - b. Ủ mật tái phát (lành tính) trong gan
  - c. Vàng da Ủ mật khi có chửa
2. Các rối loạn mắc phái

a. Bệnh tế bào gan \* (ví dụ: viêm gan virus hay do thuốc)

b. Ủ mật do thuốc ví dụ: uống thuốc tránh thai, methyltestosterone)

c. Nhiễm trùng huyết

B. Tắc mật ngoài gan (tắc cơ học, ví dụ: sỏi, chỗ hẹp, u ống dẫn mật)

\* Trong bệnh tế bào gan (viêm gan hoặc xơ gan) thường có trở ngại trong ba giai đoạn chuyển hóa bilirubin - bắt giữ, liên hợp và bài tiết. Tuy vậy, bài tiết là bước có mức độ hạn chế và thường bị ảnh hưởng nhiều nhất. Kết quả là tăng bilirubin liên hợp trong máu.

Chương này chỉ mô tả ngắn gọn các typ vàng da chính. Những chi tiết về từng bệnh sẽ được bàn tới trong chương 246.

**Vàng da chủ yếu do tăng bilirubin không liên hợp trong huyết thanh**

**SẢN XUẤT THỦA BILIRUBIN** Khi một lượng hemoglobin già tăng rời khỏi hồng cầu di vào tuần hoàn máu hoặc tới các mô tế bào thì gọi là sản xuất già tăng bilirubin. Sự thay đổi này được phản ánh bằng các nồng độ bilirubin không liên hợp già tăng trong huyết thanh, song với nồng độ ít khi vượt qua 3 tới 4 mg/dL. Cũng có thể có một mức già tăng nhẹ bilirubin liên hợp, song dựa trên một cơ sở tỷ lệ phần trăm thì lượng già tăng này tương đương với nồng độ huyết thanh người bình thường, nghĩa là 4 phần trăm hoặc ít hơn bilirubin toàn phần. Các nguyên nhân làm tăng sản xuất bilirubin được mô tả chi tiết ở chương 246.

**BẤT GIỮ BILIRUBIN GIÁM DI Ở GAN** Như đã chỉ ra trước đây, việc tế bào gan bắt giữ bilirubin có định liều đến sự phân ly sắc tố khỏi albumin, rồi gắn vào ligandin. Trong một số trường hợp vàng da do thuốc gây ra (ví dụ: do acid flavaapic) và có thể cả một số bệnh nhân có hội chứng Gilbert nữa, có thể có một sự xáo trộn tại giai đoạn này của chuyển hóa bilirubin (xem ch. 246).

**LIỀN HỢP GLUCURONID BỊ SÚT KÉM** Những xáo trộn có mức phái lấn di truyền trong glucuronyl transferaza tại gan đều diễn ra. Ở thai nhi và lúc đẻ, hoạt tính glucuronyl transferaza đều thấp và có vẻ là để giải thích một phần vàng da sơ sinh bình thường ra thấy giữa ngày thứ hai và ngày thứ năm sau khi đẻ. Giảm nhẹ hoạt độ men glucuronyl

transferraza xuất hiện trong hội chứng Gilbert, giảm và/or phai thấy trong hội chứng Crigler-Najjar typ II và men này hoàn toàn thiếu trong một hội chứng hiếm gặp là Crigler-Najjar typ I (xem chương 246). Các khuyết tật mức phải trong hoạt tính men glucuronyl transferaza có thể do thuốc (nghĩa là ức chế enzym) hay do bệnh nội tại của gan gây ra. Tuy vậy, nếu tế bào gan thường tồn thi năng lực bài tiết của gan sẽ bị ảnh hưởng nhiều hơn so với năng lực liên hợp. Do vậy, trong phần lớn các bệnh tế bào gan, tăng bilirubin-máu ưu thế là typ liên hợp (xem ch. 246).

#### VÀNG DA TĂNG CHỦ YẾU BILIRUBIN LIÊN HỢP TRONG HUYẾT THANH

**GIẢM BÀI TIẾT BILIRUBIN CỦA GAN** Giảm bài tiết bilirubin vào các vi mạc quản, do yếu tố chức năng hay cơ học, đều làm tăng bilirubin liên hợp trong máu và gây ra bilirubin-niệu. Sự hiện diện của bilirubin trong nước tiểu là bằng chứng tăng bilirubin liên hợp trong máu và là điểm quan trọng nhất trong chẩn đoán phân biệt vàng da. Những dấu hiệu này đồng nhất với các dấu hiệu xuất hiện trong tắc hoàn toàn đường dẫn mật, điều này nói lên vàng da do bệnh tế bào gan dài khi có thể phân biệt với vàng da do tắc mật ngoài gan do thuần chí đưa vào cơ sở những thay đổi trong chuyển hóa sắc tố mật mà thôi. Thực vậy, thường có những trường hợp không thể phân biệt được hai điều kiện này bằng bất cứ tiêu chuẩn sinh hóa nào, nên cần tiến hành sinh thiết gan hoặc các kỹ thuật chẩn đoán khác (như siêu âm) để có chẩn đoán dứt khoát.

Nếu có trở ngại trong bài tiết bilirubin liên hợp vào mật thì theo cơ chế nào sắc tố nào di vào hệ tuần hoàn? Có nhiều định đề đã được đưa ra về "sự vào lỗ" này:

- (1) Vô các vi mạc quản do hoại tử tế bào gan tạo ra các thành của chúng.
- (2) Tắc các vi mạc quản do mật đặc hoặc bị chèn ép bởi các tế bào gan sưng to
- (3) Tắc các đường mật tần cung trong gan (các tiểu mạc quản) do các tế bào viêm.
- (4) Tinh thâm của tế bào gan bị suy biến, và
- (5) Sự bài tiết bị suy giảm làm tích tụ bilirubin liên hợp trong các tế bào gan, rồi khuếch tán vào huyết tương.

Mặc dù một số định đề này mang tính ức đoán,

song chắc là có nhiều trong các cơ chế trên có tham gia. Chẳng hạn, đôi khi trong các mạc cát mỗ học, thấy rõ mạc thoát ra qua các kẽ nứt tại các thành vi mạc quản ở những vùng hoại tử. Tương tự, các nghiên cứu vi thể các mẫu phẩm gan của chuột nhất có tiềm chất nhuộm huỳnh quang cho thấy có luồng mạc trào ngược từ các vi mạc quản vào các xoang. Tuy vậy, không cần dẫn chứng một thương tổn giải phẫu nào, vì lý do nếu truyền khối lượng lớn bilirubin không liên hợp vào các đối tượng bình thường thì xuất hiện tăng bilirubin liên hợp trong máu; điều này được lý giải một cách hợp logic nhất bằng khuếch tán thụ động.

**TẮC MẶT NGOÀI GAN** Tắc hoàn toàn các đường mật ngoài gan dẫn tới vàng da với sự tăng bilirubin liên hợp trong máu và bilirubin-niệu và phân màu đất sét. Mật không tối được ruột biến nhiên là khiến urobilinogen biến mất khỏi phân và nước tiểu. Nồng độ bilirubin tăng tuần tiến nhưng sau đó thường đạt tới đỉnh cao ở mức 30 đến 40 mg/dL.

Trong chừng mực nào đó, có thể cắt nghĩa đỉnh cao này bằng một thể can bằng giữa sự bài tiết của thận và sự chuyển hướng của bilirubin tới các sản phẩm chuyển hóa khác. Trong vàng da do tắc thường tế bào gan, mật đỉnh cao như vậy có chiều hướng không xảy ra, và có thể thấy những nồng độ thừa bilirubin tối 50 mg/dL, mật phân do đồng thời có tan huyết và suy thận.

**Tắc một phần** Các đường mật ngoài gan cũng gây ra vàng da song chỉ có thể xảy ra nếu áp lực bên trong đường mật già tăng vì lý do bài xuất bilirubin không giảm trừ phi áp lực bên trong đường dẫn mật tiếp cận áp lực chế tiết mật tối đa chừng 250 mm Hg. Vàng da có thể xuất hiện ở mức áp lực thấp hơn nhiều nếu tắc có biến chứng nhiễm trùng đường mật hoặc biến chứng thường tồn tế bào gan. Do vậy, vàng da, bilirubin-niệu và phân màu đất sét là những dấu hiệu không hằng định trong tắc mật một phần, và lượng urobilinogen trong nước tiểu và phân thay đổi tùy mức độ tắc.

Dự trữ chức năng của gan lớn đến nỗi tắc các đường mật trong gan cũng không gây vàng da trừ phi đường dẫn lưu mật từ một khu vực rộng lớn như mạc gan bị giãn đoạn. Cả một trong hai ống gan lớn hoặc cả một số lớn các nhánh mạc quản có thể bị tắc mà vẫn không gây vàng da. Trên súc vật thực nghiệm, phải làm tắc nghẽn dẫn lưu đường mật ít nhất 75

phản trũm nhu mô gan mới thấy xuất hiện vàng da.

**Những điểm bổ sung về thuật ngữ học** Trong thực hành lâm sàng, một người bệnh có thể được mô tả là vàng da *đặc* mặt hoặc vàng da *trái* mặt. Nói như thế có nghĩa là về mặt lâm sàng, và nhất là về mặt sinh hóa học, it có khả năng có thương tổn tế bào gan và những nét đặc trưng chính chỉ ra sự cản trở, hoặc tắc nghẽn, lưu thông của mật. Trong thể diễn hành, người ta có thể chờ đợi một người bệnh như vậy sẽ bộc lộ: (1) sự tăng bilirubin liên hợp trong máu, (2) it có thay đổi sinh hóa về thương tổn nhu mô gan, (3) tăng vừa phải hay tăng rõ rệt nồng độ phosphataza kiềm trong huyết thanh (thường là gấp ba đến bốn lần bình thường hoặc quá 250 đơn vị/lít). Như sẽ được nhìn mạnh trong các chương 244 và 245, nếu tăng phosphataza kiềm ở một người bệnh vàng da hoặc có bệnh gan, mà không có các rối loạn khác như bệnh xơ gan chẳng hạn, thì khả năng lớn nhất là việc chế tiết mật bị nhiễu hoặc có một quá trình thâm nhiễm trong gan. Tuy vậy, chỉ dựa vào các xét nghiệm không thể phân biệt được từ mặt trong gan với ngoài gan. Một số nhà lâm sàng dành thuật ngữ vàng da tắc mật cho những trường hợp có thể chứng minh được tắc giải phẫu và dùng thuật ngữ vàng da ứ mật cho những trường hợp có bệnh nhu mô gan mà pha tắc là dựa trên một cơ sở chức năng. Tuy vậy, vì lý do hai thực thể này thường không thể phân biệt với nhau được dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng và hóa sinh, nên các thuật ngữ vàng da tắc mật và vàng da ứ mật thường được dùng thay thế cho nhau.

Các rối loạn tổ hàn gan trong đó vàng da có kèm một pha tắc nghẽn hoặc ứ mật bao gồm:

- (1) Những ca viêm gan do virus theo một biến cố nào đấy,
- (2) Các phản ứng do thuốc nhất là do clopromazine, methyltestosterone
- (3) Một số trường hợp viêm gan do rượu hoặc thoái hóa nhu mô gan do rượu.
- (4) Vàng da trong ba tháng cuối khi có chửa.
- (5) Phần lớn các trường hợp của hội chứng Dubin-Johnson hoặc Rotor.
- (6) Ứ mật trong gan tái phát lành tính, và
- (7) Một số typ vàng da sau giải phẫu.

Các rối loạn này và các rối loạn khác được bàn tới trong các chương 246 và 247.

Tóm lại, hết thấy các hình thái tăng bilirubin liên

hợp trong máu, theo định nghĩa, đều có giảm sút bài tiết bilirubin vào mật. Trong phần lớn các trường hợp bệnh nhu mô gan, có nhiều xáo trộn chức năng gan được chứng minh bằng các xét hóa sinh. Tuy vậy, khi những biến quan trọng có thể phát hiện được của các xét nghiệm gan gồm: (1) tăng bilirubin liên hợp trong máu và (2) tăng vừa phải hay tăng rõ rõ nồng độ phosphataza kiềm huyết thanh, thì các thuật ngữ vàng da tắc mật hoặc vàng da ứ mật có thể là thích hợp. Những biện pháp kỹ thuật bổ sung, kẽ cà giải phẫu, thường là cần để xác định nguyên nhân ứ mật (xem các chương 243 và 245).

**GAN TO** Ở tư thế nằm ngửa, phần lớn lá gan nằm dưới bờ sườn phải. Ở một số người bình thường, có thể sờ thấy bờ gan 1 đến 2 cm dưới bờ sườn phải, và bàn tay bờ gan sờ thấy được không bắt buộc là chỉ dẫn gan to. Trong việc lượng giá kích thước gan bằng thăm khám lâm sàng, cần xem xét hai yếu tố khác ngoài khả năng sờ thấy bờ gan, gọi là (1) vị trí bờ trên của gan xác định bằng gỗ đục, và (2) tăng cơ thể.

Bình thường ra, vùng gỗ đục bờ trên gan bên phải trên đường giữa xương đòn là ở lầm xương sườn thứ 5, song nếu là tăng suy nhược thì có thể thấp hơn. Bờ gan, bình thường ra, xuống 1 đến 3 cm nếu thở sâu. Ở những người tăng thể lực, gan có thể vuông sang bên trái của thành bụng, bờ dưới gan ở cao và không thể sờ thấy; ở những người thể lực giảm, với một góc sườn rất nhọn thì gan có thể nằm tại nắp phai của bụng, bờ gan có thể sờ thấy được 6 đến 8 cm dưới bờ sườn phải bên có thẳng thành bụng phải. Do vậy, sờ thấy được không nhất thiết hàm ý gan to.

Trong việc xác định độ lớn của gan bằng sờ, phải chắc chắn là đã sờ thấy gan thay vì các khối khác ở hạ sườn phải như túi mật, ung thư đại tràng, hoặc cục phản trong đại tràng. Độ lớn của gan thường được xác nhận bằng các kỹ thuật chụp röntgen, gồm chụp khớp nháy gan, chụp điện toán cắt lớp và chụp siêu âm.

Trong nhiều trường hợp gan to toàn bộ, thùy trái có thể sờ thấy được ở vùng thượng vị giữa mũi ức và rốn. Phải sờ kỹ gan trong khi người bệnh hít vào sâu để xác định xem bờ gan có đau không, đều hay không đều, chắc hay mềm, tròn và dày hoặc sắc. Bờ có cảm ứng và thường tròn nếu là một quá trình viêm gan, như trong viêm gan, hoặc nếu gan xung

huyết cấp diễn như trong suy tim măt bù. Có thể sờ thấy nhịp đập của gan nếu có hở van ba lá. Gan ung thư có thể sờ thấy cứng lâm chấn; gan sỏi thì rất chắc. Gan lớn nhất thường gặp trong carcinoma (tiền phát hoặc di căn), thâm nhiễm mỡ rõ, vúy tim xung huyết măt bù, bệnh Hodgkin, và bệnh nhiễm tinh bột. Giảm nhanh chóng kích thước của gan có thể thấy trong suy tim được cải thiện, huy động mỡ từ gan hoặc hoại tử gan ở lại.

Bảng 38-3 trình bày các nguyên nhân khiến gan sờ thấy được hoặc gan to:

**Bảng 38-3. Nguyên nhân gan sờ thấy hoặc gan to**

I. Gan sờ thấy nhưng gan không to

- A. Cơ hoành phải bị đẩy xuống (khí thũng, hen)
- B. Thường tồn dưới cơ hoành (áp xe)
- C. Thủy gan lạc chỗ (thủy Riedel)
- D. Các cơ thành bụng cực kỳ mỏng hoặc thư giãn
- E. Dôi khi có ở những người bình thường

II. Gan to

- A. Xung huyết mạch máu (suy tim, nghiên tĩnh mạch gan)
- B. Tắc đường mật (thường tồn ổ gan chung dẫn tới gan to và tiếp theo là xơ gan ứ mật)
- C. Các rối loạn thâm nhiễm
  - 1. Tủy xương và các tế bào liên vông nội mô
    - a. Tạo huyết ngoài tủy.
    - b. Bệnh bạch cầu.
    - c. U lympho
  - 2. Mỡ
    - a. Gan thâm nhiễm mỡ (do rượu, dài thời đường hoặc đặc tố)
    - b. Bệnh Gaucher và một số các bệnh nhiễm lipid khác.
  - 3. Ư glycogen (dài thời đường, nhất là sau khi thua insulin)
  - 4. Tinh bột
  - 5. Sắt (nhiễm sắc tố sắt và hemosiderin)
  - 6. U hạt (bao, saccit)

D. Các bệnh viets.

- 1. Viêm gan - do thuốc hoặc taint nhân nhiễm trùng.
- 2. Xơ gan - ngoại trừ trong các giai đoạn muộn nếu xơ kéo dài có thể khiến gan nhỏ lại, gan xẹp.

E. Các u - tiền phát hay di căn.

F. Các nang - bệnh da nang, xơ gan bẩm sinh.

Ở người bệnh có gan to, đôi khi nghe cũng có ích. Có thể nghe thấy có một tiếng cọ (và sờ thấy) ở vùng hạ sườn phải; hiện tượng này thường do lâm sinh thiết mới đây, do u hay viêm quanh gan. Trong tăng áp lực cửa, có thể nghe thấy một tiếng vo vo tĩnh mạch giữa rốn và mõi ức. Nghe thấy một tiếng thời động mạch hoặc một tiếng nào đó trên mặt gan có thể là dấu hiệu u, mà thường là carcinoma tế bào gan.

## 39. CHƯỜNG BỤNG VÀ CỐ TRƯỚNG

### CHƯỜNG BỤNG

Bụng chướng là một vấn đề thường gặp trong y khoa lâm sàng và có thể là biểu hiện của khởi đầu của bệnh toàn thân hoặc một bệnh khác không nghĩ ngờ ở khoang bụng. To bụng theo chung quan, thường được mô tả như một cảm giác bụng đầy lên hoặc phồng lên, thường là tạm thời và thường có liên quan đến một rối loạn chức năng dạ dày-ruột nếu không kèm các dấu hiệu thực thể khách quan tăng vòng bụng hoặc chướng cục bộ. Béo phì và tật uốn cội sống thất lung, có thể kèm bụng nhô ra, thường có thể phân biệt với tăng thực sự thể tích khoang màng bụng dựa vào bệnh sử và thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng.

**Bệnh sử lâm sàng** Bụng chướng có thể được người bệnh nhận thấy trước vì lý do tăng tuần tiển dây dai lung hoặc kích thước quần áo, cái... về cửa thoát vị bụng hoặc bạn hoặc thấy phồng lên một vùng. Thường thì bụng đã to ra dâng kể sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng rồi mà không nhận ra hoặc vì lý do vừa có béo phì hoặc vì lý do sự hình thành cổ trường ấm thầm, không đau, không có các

triệu chứng tại chỗ. Bụng căng tunn tiến có thể đi kèm một cảm giác "kéo ra" hoặc "căng ra" hai bên sườn hoặc hai bên háng và cảm giác đau mo hồ phần dưới lưng. Đau khu trú thường do cố định lâu đến một tạng trong bụng (ví dụ: gan xung huyết thư động, lách to, hoặc u đại tràng). Đau không thường gặp trong xơ gan có cố trường và nếu có phải xem xét khả năng viêm tụy, u tế bào gan hoặc viêm màng bụng. Cố trường căng hoặc các u trong bụng có thể làm tăng áp lực trong ổ bụng, gây ra khó tiêu và ợ nôn do luồng trào ngược dạ dày thực quản hoặc khó thở, khó thở nhanh và thở nhanh vì cơ hoành bị đẩy lên cao. Có tràn dịch màng phổi đồng thời, thường thấy bên phải nhiều hơn, và được xem là do rò dịch cố trường qua các khe hạch mạch trong cơ hoành, cũng có thể góp phần gây khó thở.

Trước một người bệnh có chấn thương bụng lan tỏa, phải hỏi xem uống rượu có tăng lên không, trước đây có một đợt vàng da hay dài ra máu không; có thay đổi tập quán đại tiện hoặc có tiền sử một bệnh sùi một bệnh tim do thấp khớp. Những thông tin về bệnh sùi như vậy có thể cho ta các dấu mồi khả dĩ nghĩ một xơ gan kén đáo, một u đại tràng có di căn màng bụng, một suy tim hay thận nhiễm mao.

**Khám thực thể** Thăm khám kỹ toàn thân, có thể cho những dấu mồi có giá trị về căn nguyên chấn thương bụng. Do vậy, ban đỏ gan tay và mạch hình màng nhèn gợi ra một bệnh xơ gan, còn hạch thường đơn (hạch Virchow) phải nghĩ tới một bệnh ác tính dạ dày-ruột. Nôn là một khía cạnh quan trọng khi khám bụng nhưng thường chỉ nhìn qua loa. Bằng quan sát quanh thành bụng, ta có thể phân biệt được chấn thương bụng cục bộ hay chấn thương toàn thể. Bụng rất căng, da căng chặt, hai mạn sườn phình ra và rõ rệt ra là đặc trưng của cố trường. Tĩnh mạch bụng nổi rõ theo chiều từ rốn đi ra xa thường là phản ánh của tăng áp lực cửa, các tĩnh mạch bàng hạch từ dưới bụng đi lên rõn gợi ra tắc tĩnh mạch chủ dưới; tĩnh mạch nổi từ phần trên bụng xuống phía rốn là dấu hiệu tắc tĩnh mạch chủ trên. Bụng "hình vòm" đồng thời nhìn rõ các quai ruột phía dưới thường là do tắc ruột. Sở thấy một khối u thường vị, đồng thời nhìn thấy sống nhu động từ trái sang phải thường là là dấu hiệu tắc tá tràng. Gan có di căn nhìn thấy như các khối cục hạ sườn phải di động với nhịp thở.

Nghé có thể phát hiện những tiếng chói tai, áo áo của tắc ruột mới bắt đầu hoặc một tiếng óc ách do tăng dịch và hơi trong một tạng rỗng bị giãn ra. . Nghé kỹ phía trên nói gan to ra đời khi thấy tiếng thô ráp của một u huyết quản, nhất là u tế bào gan, hoặc tiếng cọ của một cục bã mật. Tiếng vo vo của tĩnh mạch tại rốn có thể có nghĩa là tăng áp lực của và tăng lưu thông máu bàng hạch quanh gan. Mọi lần sờ dịch và gõ dục ở mạn sườn di chuyển khi thay đổi tư thế bệnh nhân là các dấu hiệu quan trọng chỉ ra sự hiện diện của dịch màng bụng. Ở những người béo phì, có thể khó chẩn đoán có những luồng dịch nhỏ; đôi khi có thể phát hiện có dịch bằng cách gõ thành bụng với người bệnh trên bàn tay và đầu gối của họ. Nếu nghe ngõ có dịch màng bụng có thể giải quyết bằng cách chọc dò thận trọng bằng một kim cỡ nhỏ (số 19 hoặc 20). Gõ thận trọng là để phân biệt bụng to ra toàn bộ với so cộc bộ do một túi cung to, nang buồng trứng hoặc bàng quang căng. Gõ còn có thể vẽ phác một gan to hay nhô bất thường. Mắt vùng dục binh thường của gan có thể do hoặc tử gan ở at; dấu hiệu này cũng có thể là dấu mồi phát hiện hơi tự do trong khoang bụng, như trường hợp thông một tạng rỗng.

Sở thường khó thực hiện nếu là cố trường ở at, và chỉ có cách lúc tắc dịch ở phía trên mới có thể sở thấy gan hoặc lách. Lách hơi to một chút có kèm cố trường có thể là bằng chứng duy nhất một xơ gan kén đáo. Nếu có bằng chứng tăng áp lực cửa mà sở thấy gan mềm thì có nghĩa là tắc lưu thông cửa do nguyên nhân ngoài gan; nếu sở thấy gan chắc thì nghĩ đến xơ gan vì chắc là nguyên nhân tăng áp lực cửa. Gan rất săn hoặc có nhiều cục là một dấu mồi gan bị u thâm nhiễm, và nếu có kèm cố trường thì nó gợi cho thấy có di căn màng bụng. Sự hiện diện một hạch lympho rắn quanh rốn (hạch Marie Joseph) gợi ra bệnh di căn từ một u tiểu khung hoặc u nguyên phát dạ dày-ruột. Gan có mạch đậm và cố trường có thể thấy trong hò vua ba lá.

Nên cố gắng xác định xem là một u đặc hay nang, nhẵn hay xù xì, và có di động với nhịp thở hay không. Gan, lách và túi mật phải bị đẩy xuống với nhịp thở trừ phi chúng đã bị cố định vì dính bám hoặc u đã lan quá cơ quan. Một khối u cố định không bị đẩy xuống với nhịp thở là dấu hiệu của một khối u sau

phục mạc. Cảm ứng thành bụng, đặc biệt nếu khu trú, có thể là dấu hiệu một quá trình viêm như một áp xe chẳng hạn cũng có thể do cang phúc mạc tạng hoặc hoại tử u. Thâm trực tràng và chậu nhỏ là điều bắt buộc, bằng cách này có thể phát hiện được những khối do u hay viêm đã không phát hiện được bằng cách khám khác.

*Chụp röntgen và thử nghiệm lưu huỳnh* là điều máu chất để khẳng định hoặc làm đậm thêm các ẩn tượng có được nhờ khám thực thể. Các phim chụp bụng tư thế đứng và nằm có thể chứng minh các quai ruột giãn với các mảng nước đặc trưng của tắc ruột, hoặc bụng mở tỏa lan và mất hình ảnh bờ cơ dài là dấu hiệu cổ trường. Chụp siêu âm thường có giá trị phát hiện cổ trường, xác định sự hiện diện một khối hay sức lượng kích thước của gan và lách. Chụp điện toán cắt lớp (CT) cũng cho các thông tin tương tự. Chụp bụng không chuẩn bị có thể cho thấy đại tràng căng trong bệnh viêm loét đại tràng đã không phát hiện được bằng cách khác, và cho thông tin có giá trị về kích thước gan và lách. Hình ảnh cơ hoành bên phải không đều và bị đẩy lên cao có thể là manh mối của một áp xe gan hoặc u gan. Các thăm dò đường dạ dày ruột bằng baryt hoặc các chất cảm quang khác thường là cần thiết để tìm kiếm một nguyên phát.

**cổ trường** Việc đánh giá một người bệnh cổ trường đòi hỏi phải xác định được nguyên nhân cổ trường. Trong phần lớn các trường hợp, cổ trường xuất hiện như một bộ phận lớn các bệnh khá quen thuộc, như xơ gan, suy tim, hội chứng thận hư hoặc bệnh carcinom lan tỏa. Trong các trạng huống này, nhù lâm sàng phải xác định rằng sự xuất hiện cổ trường thực sự là một hậu quả của một bệnh cơ bản chứ không do hiện diện của một quá trình bệnh riêng biệt hay có liên quan. Việc phân biệt này là cần thiết ngay cả khi nguyên nhân cổ trường hình như đã hiển nhiên. Chẳng hạn ở người có bệnh xơ gan bù trừ và cổ trường tối thiểu ngày càng bộc lộ rõ cổ trường tuần tiến mà ngày càng khó kiểm soát bằng ăn nhạt hoặc các thuốc lợi tiểu thì hiển nhiên có xu hướng đổi lỗi cho bệnh gan tuần tiến là nguyên nhân làm xấu đi cảnh tượng lâm sàng. Tuy vậy, có thể một ung thư gan kín đáo, nghẽn tĩnh mạch cửa, viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn, hoặc thậm chí cả bệnh lao nữa đã có trách nhiệm dẫn đến tình

trạng mất bù. Thành công ít ỏi đáng nản lòng trong chẩn đoán viêm phúc mạc do lao hoặc ung thư gan ở một người bệnh xơ gan và cổ trường phản ứng chỉ số quá thấp nghỉ xuất hiện những tình trạng chòng chéo như vậy. Tương tự, người có bệnh suy tim có thể xuất hiện cổ trường vì một carcinom lan tỏa có di căn phúc mạc. Việc đánh giá首发 triệt mỗi người bệnh có cổ trường, thậm chí với sự hiện diện của một nguyên nhân "hiển nhiên" cũng sẽ giúp tránh được những sai lầm nói trên.

Chọc hút (50 đến 100 ml) để chẩn đoán phải là một bộ phận trong tiền lường hàng ngày người bệnh có cổ trường. Phải quan sát đại thể dịch màng bụng, định lượng protein, đếm và làm công thức tế bào cũng như nhuộm Gram và nhuộm kháng toan và nuôi cấy. Quan sát tế bào học và quan sát hàn tế bào (cell-block) có thể phát hiện một carcinom mà phương pháp khác không ngó tới. Bằng 39.1 trình bày một số trong các nét đặc trưng của dịch cổ trường điển hình gặp trong các trạng thái bệnh khác nhau.

Trong một số bệnh, như xơ gan chẳng hạn, dịch cổ đặc điểm là dịch thâm (protein dưới 2.5 g/dl và tỷ trọng dưới 1.016); trong các bệnh khác, như viêm màng bụng, các đặc điểm này là của dịch tiết. Mặc dù có tính khả biến của dịch cổ trường trong một trạng thái bệnh nào đó, song một số nét mang tính đặc trưng đủ để gợi ra một vài khả năng chẩn đoán. Chẳng hạn, dịch nước màu vôi hơn 2.5 g protein trong 1 dl thì thường gặp trong xơ gan không biến chứng song nó lại là nhất quán trong lao màng bụng hay ung thư. Dịch vẫn đặc với bạch cầu đa nhân chiếm ưu thế và kết quả nhuộm Gram dương tính là đặc trưng của viêm phúc mạc do vi khuẩn; nếu phần lớn tế bào là lympho bào thì phải nghĩ lao. Việc quan sát bổ sung của mỗi dịch là điều kiện quan trọng nhất, bởi vì đôi khi chỉ một kết quả không thời có thể là không bình thường. Chẳng hạn, nếu là dịch thâm điển hình nhưng chứa hơn 250 bạch cầu cho một mm<sup>3</sup> thì phải thừa nhận đây là dịch không điển hình đối với xơ gan, thận hư hoặc suy tim và cần tìm kiếm dấu hiệu u hay nhiễm trùng. Điều này đặc biệt đúng trong việc lượng giã cổ trường xơ gan khi có thể có nhiễm trùng màng bụng kín đáo mà chỉ tăng nhẹ số lượng bạch cầu trong dịch cổ trường mà thôi (300 đến 500 tế bào trong

$1 \text{ mm}^3$ ). Vì lý do nhuộm Gram dịch màng bụng có thể cho kết quả âm tính trong phần lớn các trường hợp như vậy, nên buộc phải tiến hành nuôi cấy. Nhìn trực tiếp màng bụng (soi ổ bụng) có thể phát

hiện các thương tổn nằm trong màng bụng của lao, u hoặc bệnh di căn của gan. Sinh thiết được tiến hành qua nhìn trực tiếp thường giúp cho chẩn đoán được chính xác.

Bảng 38-1. Những đặc điểm của dịch cổ trường trong các trạng thái bệnh khác nhau

Bệnh	Nhìn đại thể	Tỷ trọng	Protein (g/dl)	Tế bào		Tết khóc
				Hồng cầu $>10.000/\text{mm}^3$	Bạch cầu ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	
Xơ gan	Vàng rơm hay màu nước miếng	$<1.016(95\%)^*$	$<2.5 (95\%)$	1%	$<250 (90\%)^*$	
Ung thư	Vàng rơm, máu, mây, đường chèp	Thay đổi $1.016 (45\%)$	$>2.5 (75\%)$	20%	$>1000 (50\%)$ tỷ thay đổi	tế bào hoa, hâm tế bào sinh thiết màng bụng
Lao màng bung	Trong đục, máu đường chèp	Thay đổi $>1.016 (50\%)$	$>2.5 (50\%)$	7%	$>1000 (70\%)$ thường $>70\%$ lympho bào nuôi cấy	sinh thiết màng bụng, nhuộm
Vết mổ phát triển	Dục hoặc mù	Nếu mù $>1.016 (60\%)$	Nếu mù $>2.5$	ít có	u thể bạch cầu da nhân	Nhuộm gram+ nuôi cấy
Suy tim	Vàng rơm	Thay đổi $<1.016(60\%)$	Thay đổi 1.5-5.3	10%	$<1000(90\%)$ thường lì trung biểu mô, đơn nhân	
Thận hư	Vàng rơm hoặc đường chèp	$<1.016$ (100%)	$<2.5$	ít có	$<250$ , trung mô, đơn nhân	Nếu là đường chèp chất bằng đất nhuộm Soudan
Cổ trường do tay(viêm tay, máu heoxic giả nang)	Dục, chảy dương chèp	Thay đổi thường $>1.016$	Thay đổi thường $>2.5$	Thay đổi có thể nuôi mù	Thay đổi nuôi mù	Tăng amylaza trong dịch cổ trường và huyết thanh

\* Vị tỷ lệ do có nhiều thương tổn khác nhau (bệnh nhân không đồng nhất) nên các vị tỷ lệ này (trong ngoặc đơn) chỉ nên xem là ý niệm về mức độ thay vì vị tỷ lệ chính xác.

*Cổ trường đường chấp* là chỉ một dịch màng bụng đặc, giống như sữa hoặc kem do sự hiện diện của bạch huyết lỏng ngực hay ruột. Một dịch như vậy cho thấy các hạt mỡ nhuộm Sudan nhìn qua kính hiển vi và chứa các thành phần glycerid già tăng qua thử nghiệm hóa học. Có thể làm dịch đường chấp với một dịch đặc do có bạch cầu hay tế bào u (đường chấp giả) và có thể phân biệt bằng kỹ thuật kiểm hóa hay chiết tách mẫu phẩm.

Kiểm sét hòa tan các protein của tế bào do đó làm giảm độ đặc; chiết tách sẽ làm dịch trong lại nếu có chứa lipid. Cổ trường đường chấp thường thấy nhất trong tắc mạch do ung chấn, u, lao, bệnh giun chỉ (xem ch. 163) hoặc các dị thường bẩm sinh. Nó còn có thể gặp trong hội chứng thận hư.

Ít khi, dịch cổ trường có thể mang đặc tính nhầy gọi là một u nhầy già trong màng bụng (chương 242) hoặc kiểm thấy một carcinoma dạng keo của dạ dày hoặc ruột kết có cảm vào phúc mạc.

Dùi khi cổ trường có thể xuất hiện như một dấu hiệu có vẻ biệt lập mà không có một biểu hiện lâm sàng nào của một bệnh cơ bản. Trong trường hợp này, việc phân tích kỹ lượng dịch cổ trường có thể chỉ ra chiều hướng phải đánh giá. Nên bắt đầu phân tích nem đỗ là dịch thẩm hay dịch tiết.

*Dịch thẩm cổ trường* mà cần nguyên không rõ thì phần lớn do xơ gan kín đáo, tăng áp lực tĩnh mạch bên phải làm tăng áp lực các xoang gan, hoặc các trạng thái giảm albumin-máu như hội chứng thận hư hoặc bệnh ruột non làm mất protein.

Xơ gan mà chức năng gan còn nguyên vẹn (albumin bình thường) gây ra cổ trường chắc chắn có kèm tăng áp lực dâng kẽ tĩnh mạch của (xem chương 249). Để đánh giá phải tiến hành các thử nghiệm chức năng gan, chụp nháy gan lách hoặc tiến hành các kỹ thuật hiện hình gan khác (chụp CT hoặc siêu âm) để phát hiện các biến đổi cục trong gan hoặc một sự di chuyển dạng keo của đồng vị phóng xạ, để nghĩ tới tăng áp lực của. Dùi khi áp lực của tĩnh mạch gan bị bù lại có thể giúp ích đánh giá tăng áp lực của. Sau chót nếu có chỉ định về lâm sàng thì sinh thiết gan sẽ xác nhận chẩn đoán xơ gan và có thể gợi ra căn nguyên của nó. Các căn

nguyên khác có thể làm mang huyết tĩnh mạch gan và hậu quả là cổ trường. Phải nghĩ tới bệnh van tim bên phải và đặc biệt viêm màng ngoài tim dinh thối và có thể cần chụp tim và thông tim để chẩn đoán đứt khoát. Nghiên tĩnh mạch gan được xem xét bằng cách nhìn các tĩnh mạch gan nhỏ kỹ thuật hiện hình (chụp động mạch, chụp điện toán cắt lớp, chụp cộng hưởng từ) để chứng minh nói bêt tắc, nghiên hoặc tắc do các khối u. Ít khi, dịch thẩm cổ trường có thể kèm các u lành thường trưởng, nhất là u xơ (hội chứng Meig) có kèm cổ trường và tràn dịch màng phổi.

*Dịch túi cổ trường* trước hết cần tìm nguyên nhân là các quá trình bệnh lý tiến phát ở trong màng bụng, mà quan trọng nhất là nhiễm trùng và u. Nuôi cấy theo thường quy dịch cổ trường thường cho thấy một vi khuẩn đặc hiệu gây viêm màng bụng nhiễm trùng. Lao màng bụng (bảng 39-1) được chẩn đoán chính xác nhất bằng sinh thiết màng bụng qua da hoặc thông qua soi ổ bụng. Quan sát tổ chức học chắc chắn cho thấy u hạt có chứa các trực khuẩn kháng acid. Là vì nuôi cấy dịch màng bụng và sinh thiết để chẩn đoán lao có thể cần 6 tuần lễ, nên kết quả đặc trưng của thử nghiệm mô học với kỹ thuật nhuộm thích hợp cho phép khởi sự ngay liệu pháp chống lao. Tương tự, chẩn đoán di căn phúc mạc của u có thể thực hiện được bằng phân tích tế bào học dịch màng bụng hoặc bằng sinh thiết màng bụng. Sau đó có thể tiến hành các thử nghiệm chẩn đoán thích hợp để xác định bản chất và vị trí của u tiến phát. Cổ trường do bệnh tụy (bảng 39-1) bao giờ cũng kèm tràn dịch tuy từ hệ thống ống dẫn tuy hay gấp nhất là do rõ từ một nang giáp tụy. Thăm khám tụy bằng chụp siêu âm hay chụp điện toán cắt lớp rồi nhận trực tiếp ống tụy qua canula (chụp đường mật tuy ngược bằng nội soi: endoscopic retrograde cholangiopancreato graphy-ERCP) thường phát hiện được nổi rõ và cho phép tiến hành giải phẫu. Phân tích các yếu tố sinh lý và chuyển hóa dinh dưỡng diễn việc sản xuất ra cổ trường (xem chi tiết ở ch. 249) bao giờ cũng khám phá được căn nguyên dịch cổ trường và cho phép tiến hành điều trị thích hợp.

## Mục 6. Các thay đổi về chức năng nước tiểu và các chất điện giải

### 40. CÁC THAY ĐỔI VỀ CHỨC NĂNG NƯỚC TIỂU

#### TĂNG NITƠ MÁU, GIẢM NIÊU VÀ VÔ NIÊU

**TĂNG NITƠ MÁU** (azotemia). Nồng độ urê và creatinin máu thường được sử dụng để đánh giá mức lọc cầu thận (glomerular filtration rate: GFR). Cả hai chất này đều được sản sinh ở một mức hàng định hợp lý, urê ở gan, còn creatinin ở cơ. Chúng đều được lọc bởi cầu thận và ít được tái hấp thu ở ống thận, do đó tỷ số thanh thải của chúng phản ánh mức lọc cầu thận. Khi mức lọc cầu thận giảm, thì nồng độ của chúng trong huyết thanh tăng lên, và được gọi là tình trạng tăng nitơ máu (azotemia). Creatinin là chỉ số đáng tin cậy của mức lọc cầu thận hơn urê, vì urê có thể bị tái hấp thu bởi ống thận. Mức lọc cầu thận (MLCT) bị giảm do giảm mức lọc của từng nephron riêng lẻ hoặc do giảm số lượng toàn bộ nephron hoạt động (xem bảng 40-1).

**Mức lọc cầu thận của từng nephron riêng lẻ bị giảm (reduced single - nephron glomerular filtration rate = SNGFR)**

**CHỨC NĂNG ỐNG THẬN BÌNH THƯỜNG**  
Một đáp ứng quan trọng của thận bình thường đối với những kích thích để bảo tồn Na<sup>+</sup> mạnh, chẳng hạn như khi giảm khối lượng dịch ngoài tế bào, là sự giảm bớt mức lọc cầu thận của từng nephron riêng lẻ (SNGFR) và sau đó là tăng tái hấp thu Na<sup>+</sup> và nước ở ống thận (mức nồng độ Na<sup>+</sup> và nước bị giảm đi do mức lọc cầu thận bị giảm); kết quả dẫn đến tăng nitơ máu. Tình trạng tăng nitơ máu này gọi là sự tăng nitơ máu trước thận (prerenal azotemia), trong đó nồng độ Na<sup>+</sup> niêm giảm xuống dưới 20mEq/L (thường dưới 1) (xem bảng 40-1).

Tỷ suất bài tiết Na<sup>+</sup> (fractional excretion of Na<sup>+</sup>) có thể tính được (xem chương 219), được sử dụng như

là một chỉ số bổ sung của tăng nitơ máu trước thận. Khối lượng dịch ngoài tế bào giảm sẽ kích thích bài tiết vasopressin, làm tăng tái hấp thu nước ở ống huyễn xa và ống góp. Các cơ chế có đặc nước tiểu ở vùng túi thận rất hữu hiệu khi tốc độ luồng nước tiểu qua túi Henle và ống góp thấp, do đó thể tích nước tiểu giảm, nồng độ thẩm thấu tăng cao trên 500 mosmol/kg.

Phần lớn creatinin được lọc không bị tái hấp thu ở ống thận, làm cho tỷ số creatinin niêm / creatinin huyết tương rất cao, 40 hoặc hơn. Vì urê có thể khuếch tán lại nhiều hơn creatinin, cho nên mức nitơ urê máu (BUN) tăng cao hơn nồng độ creatinin huyết tương. Bình thường tỷ số BUN/creatinin là 10:1, khi khối lượng ngoại tế bào bị giảm, thì tỷ số này tăng lên. Tuy nhiên tỷ số này tăng có thể do những yếu tố khác không liên quan đến chức năng thận như dùng tetracycline, hormon vỏ thượng thận, xuất huyết đường tiêu hóa và tăng phân hủy protein do sang chấn hoặc болезнь.

Tăng nitơ máu trước thận có thể xảy ở các bệnh lý phổi, trong giai đoạn giữ Na<sup>+</sup> và nước. Ví dụ điển hình gồm hội chứng thận và xơ gan có cổ trường (chương 28 và 223). Khi dùng thuốc lợi niệu để ức chế tái hấp thu NaCl ở ống thận, thể tích nước tiểu và nồng độ Na<sup>+</sup> có thể bình thường hoặc tăng mặc dù SNGFR giảm để đáp ứng đối với sự phối hợp các yếu tố gây phì và sự tiếp tục giảm khối lượng dịch ngoài tế bào do dùng thuốc. Giảm niệu có thể xuất hiện khi ngừng thuốc vì ống thận lại bắt đầu tăng tái hấp thu Na<sup>+</sup> và nước.

Tăng nitơ máu trước thận cũng có thể xuất hiện khi luồng máu qua thận bị giảm do tình trạng hạ huyết áp, do tắc không hoàn toàn động hoặc tĩnh mạch thận hoặc do các nguyên nhân khác (chương 127). Tắc không hoàn toàn niệu quản cấp tính và tổn thương cầu thận cấp tính cũng có thể làm giảm SNGFR, còn chức năng ống thận tương đối toàn vẹn. Tăng nitơ máu sau thận là thuật ngữ thường được áp dụng khi tắc cấp diện phần dưới của nephron

Bảng 40-1. Các cơ chế sinh lý bệnh của tăng nitra máu

Cơ chế MELT bị giảm	Các ví dụ bệnh	Giảm thiểu	Kết quả xét nghiệm		$\frac{U}{P}$	BUN Serum Creat
			Nồng độ kali thảo mộc tiêu (meq/L) (mosmol/kg)	$\left(\frac{U}{P}\right)_{\text{creat}}$		
<b>GIẢM SNGFR</b>						
Ông nhân bình thường (tăng natri máu trung bình)	Mắc nước naug, tình trạng phim, thuốc lợi niệu, hạ huyết áp, bệnh chủ thận cấp, tắc niệu đạo, tắc mạch máu thần không hoàn toàn.	Thường xuyên	> 500	< 20	> 40	> 8 > 10
Ông nhân bị tần thuyên (suy thận cấp)	Hoặc tử ống thận cấp, các thuốc gây độc thận, các bệnh viêm cầu thận và hỗn thường ống thận	Thường có	< 350	> 40	< 20	> 2 10
<b>GIẢM SỐ LƯƠNG NEPHRON</b>						
SNGFR tăng	Bệnh ống thận - tổ chức lỗ mão tinh, cải biến mô phổi thận	$\hat{n}^+$	290	> 40	3-10	3-4 10
SNGFR bình thường	Viem cầu thận mạn Bệnh thận do đái tháo đường	$\hat{n}^+$	100-350 <sup>#</sup>	10-100 <sup>#</sup>	> 10	> 3 > 10
SNGFR giảm	Bé bị yếu tố nho làm giảm SNGFR (trem ở trên) ở bệnh nhân bị giảm số lượng nephron	Thường có	290 -	> 20	> 10	< 3 > 10

\* Tắc đường niệu cấp gây giảm SNGFR còn giả là không nier-mau sau thận (postrenal azotemia).

+ Xác định MELT vào phân dưới 5% kali đường cầu urit số kali huyết có nghĩa là có giảm natri, và natri được để trong ngoài.

† Thay đổi theo chế độ ăn và MELT. Khi MELT < 30% và số kali đường tăng > 2% đối với natri máu natri đường không đổi được

OSm = natri urit, creat = creatinin, U = nước tiểu, P = nước tiểu

SNGFR = mài lọc cầu thận của sỏi nephron kidney.

và gây tăng nitơ máu. Khi tắc trường diễn t đoạn nào đó của đường tiết niệu hoặc viêm cầu thận làm tổn thương các nephron một cách rộng rãi, nồng độ thâm thấu niệu cao. Tỷ số creatinin hoặc urê trong nước tiểu và máu, nồng độ Na niệu thấp, sẽ biến mất và thận sẽ đáp ứng như khi số lượng nephron bị giảm.

### CHỨC NĂNG ỐNG THẬN BỊ TỔN THƯƠNG

Một số bệnh thận cấp tính náo loạn mà gây tăng nitơ máu do SNGFR thấp, đồng thời làm tổn hại ống thận làm giảm hoặc mất hoàn toàn chức năng tái hấp thu của chúng, sẽ đưa đến suy thận cấp (acute renal failure).

Hoặc ống thận cấp, nhiễm các chất độc đối với thận (nephrotoxic agents) và tất cả các thể viêm thận kế-ống thận là những ví dụ rõ ràng. Tăng nitơ máu và thiếu niệu xuất hiện, nhưng nồng độ Na niệu vượt quá 20 meq và thường là 40 meq/l, tỷ số urê và creatinin trong nước tiểu và máu dưới 2 và 20; nồng độ thâm thấu nước tiểu < 350 mosmole/kg. Tỷ số BUN/creatinin huyết thanh không tăng (xem chương 219).

### Số lượng nephron giảm

**SNGFR TĂNG.** Nếu một thận bị cắt bỏ, thận còn lại sẽ to ra, các nephron cũn nở nở to và SNGFR tăng lên cho đến khi MLCT toàn bộ đạt được gần tri số bình thường của cả hai thận. Các ống thận bị tràn ngập dịch lọc, nhưng chúng đổi phô lại bằng cách tăng khả năng tái hấp thu, do các ống thận dài hơn, rộng hơn và có nhiều tế bào hơn. Nếu tổ chức thận bị cắt bỏ nhiều hơn, các nephron còn lại nở to hơn và SNGFR của chúng tăng lên. Sự tràn ngập quá mức dịch lọc ở ống thận sẽ cản trở sự bảo tồn Na, đồng thời MLCT toàn bộ trả nên phụ thuộc nhiều hơn vào sự hanh trưởng khối lượng dịch ngoài tế bào, vì việc tăng SNGFR không chỉ do sự tăng trưởng về giải phẫu của các cầu thận mà còn do lượng máu tương đối cao đối với mỗi cầu thận. Sự thích nghi của nephron đối với sự giảm bớt số lượng nephron sẽ được nói chi tiết ở chương 218. Tăng nitơ máu xảy ra vì MLCT toàn phần giảm thấp. Sự tái hấp thu lượng nước và Na đã được lọc giảm rõ rệt, do đó lượng nước và muối được đưa vào cơ thể cũng không cần hạn chế.

Các tình huống lâm sàng gây ra bệnh cảnh này bao gồm các phẫu thuật cắt bỏ tổ chức thận do chấn thương, khói ulla, sỏi hoặc lỗ thủng do các vi khuẩn

và lao thận, thận đa nang và các bệnh viêm tổ chức lỗ ống thận (chương 226 và 228). Ở mỗi bệnh thận này, các nephron sống sót là tương đối toàn vẹn và hoạt động đường như là SNGFR được duy trì tốt hơn là chức năng ống thận.

**SNGFR BỊ GIẢM THƯỜNG** Trong một số bệnh như viêm cầu thận và sốt cũng cầu thận do dài tháo đường, mức lọc cầu thận của từng nephron hình như không tăng lên mặc dù số lượng nephron bị giảm, trong những bệnh này cầu thận là nơi bị tổn thương đầu tiên. Ở đây, mức lọc cầu thận toàn bộ giảm trực tiếp với số lượng nephron và không được bù trừ bởi tăng SNGFR. Vì ống thận không phải đường đầu với sự quá tải tái hấp thu, nên sự bảo tồn Na được bình thường.

Trong những bệnh này, các tình huống bệnh lý thêm vào làm giảm SNGFR, như mất nước ngoài tế bào, có thể gây ra thiếu niệu với nồng độ Na niệu thấp và tỷ số giữa nồng độ creatinin và urê trong nước tiểu và huyết tương (U/P creatinin và urê) là trên 20 và 3, tỷ số urê/creatinin trong huyết thanh tăng một cách rõ rệt.

**SNGFR GIẢM** Ở các bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính mà mức lọc cầu thận toàn phần đã bị giảm cho sự sống chỉ vì SNGFR rất cao, thì một tình trạng mất nước ngẫu nhiên hoặc 1 yếu tố nào khác (bảng 40-1 và chương 218 và 219) làm giảm SNGFR đều có thể gây ra thiếu niệu và tăng nitơ máu nặng.

Trong các tình huống này, nồng độ Na niệu giảm nhưng không thấp hơn 20 meq/l như ở người bình thường vì SNGFR mức đầu giảm so với mức đã tăng trước đó, có thể vẫn còn cao hơn mức bình thường. Tỷ số U/P của creatinin và urê sẽ thấp, thường dưới 10 và 3, mặc dù thiếu niệu nhưng nồng độ thâm thấu nước tiểu sẽ không cao hơn nồng độ thâm thấu huyết tương. Tỷ số urê/creatinin trong huyết thanh có thể tăng nhưng không quá 20. Trong các tình huống ít khắc nghiệt hơn sự giảm sút SNGFR sẽ khiến tình trạng tăng nitơ máu xấu hơn và làm hư biến tính chất hóa học của nước tiểu ở mức độ nhẹ hơn.

### THIẾU NIỆU (OLIGURIA) VÀ VÔ NIỆU (ANURIA)

Thiếu niệu chỉ sự giảm số lượng nước tiểu để duy trì sự sống, thường dưới 400ml trong 24 giờ ở người trưởng thành có trung bình. Thể tích nước tiểu hàng ngày khô đòn được khi lưu lượng thấp và những sai

số tuyệt đối, nhỏ của số đo thể tích từ 50-100 ml nước tiểu mỗi ngày hoặc mỗi thời gian lấy nước tiểu, có thể tượng trưng cho sai số về tỷ lệ phân trăm lớn.

Về niệu là khi không có nước tiểu, chủ yếu do tắc đường tiết niệu, cần phải được loại trừ ngay từ bước đầu tiên (chương 230). Một nguyên nhân quan trọng khác là tắc hoàn toàn động và tĩnh mạch thận. Những bệnh thận nặng như hoại tử vò thận và bệnh viêm cầu thận tiến triển nhanh có thể gây vô niệu ở người lớn, nhưng hiếm gặp. Vì vậy vô niệu không bao giờ được xem là do các bệnh thận tiến phát chứng nào sự lưu thông của đường tiết niệu và mạch máu thận chính được xác lập.

**Tiếp cận bệnh nhân tăng nitơ máu hoặc thiếu niệu**

Vấn đề cấp thiết là xem tình trạng nitơ máu đã có từ lâu (suy thận mạn, chương 217) hay mới tăng lên gần đây (suy thận cấp, chương 219, tăng nitơ máu trước và sau thận). Nếu tăng nitơ máu mới và có thiếu niệu, thì những xét nghiệm để phát hiện cần thiết nhất bao gồm định lượng nồng độ urê, creatinin trong huyết thanh, đồng thời nồng độ Na, urê và creatinin và thẩm thấu nước tiểu. Sự giảm SNGFR với chức năng ống thận còn tốt là khi nồng độ thẩm thấu nước tiểu lớn hơn 500 mosmol/kg, nồng độ Na niệu < 20 meq/l, tỷ số U/P của urê là > 8 và của creatinin > 40, các xét nghiệm nước tiểu bình thường, và nồng độ nitơ của urê máu (BUN) lớn hơn 10 lần nồng độ creatinin huyết thanh. Tiêu lượng về sự hồi phục mức lọc cầu thận là tốt nếu nguyên nhân giảm SNGFR được loại trừ. Khi nồng độ thẩm thấu nước tiểu < 350 mosmol/kg, Na > 40 meq/l, tỷ số U/P của urê < 2 và creatinin < 20 và BUN/creatinin huyết thanh là 10, chức năng ống thận đã mất, thì thường là có tình trạng suy thận cấp hoặc mạn.

## CÁC THÀNH PHẦN NƯỚC TIỂU BẤT THƯỜNG

**PROTEIN NIÊU** Người lớn bình thường có thể bài xuất đến 150 mg protein hàng ngày, trong đó chỉ có 10-15 mg là albumin, phần còn lại gồm có hơn 30 loại protein khác nhau của huyết tương và các glucoprotein có nguồn gốc từ tế bào thận. Mucoprotein Tamm-Horsfall, loại thường gặp nhất của các protein niệu không phải từ huyết tương mà được sinh ra bởi các tế bào của nhánh lèn của quả

Henle và được bài tiết ra với số lượng khoảng 25mg/l ngày. Số bài tiết > 150mg protein trong 1 ngày được xem là protein niệu bệnh lý, nhưng thường thường tử protein niệu là đủ. Bài tiết protein niệu > 3-5g/ngày được gọi là protein niệu ảo át (massive proteinuria) và thường xảy ra khi các cầu thận bị tổn thương đủ để cho protein, đặc biệt là albumin huyết tương lọt vào trong nước tiểu. Sự mất albumin niệu làm giảm nồng độ albumin huyết thanh và do đó làm giảm áp lực keo trong mao mạch gây ứ phổi tổ chức (chương 28); lipid huyết thanh tăng, lý do được trình bày chi tiết ở chương 223. Sự phối hợp protein niệu ảo át, giảm albumin máu, phù và tăng lipid máu thường được gọi là hội chứng thận hư; nhưng thuật ngữ này đang trở nên đồng nghĩa với mất protein ảo át đơn độc. Giảm albumin máu, tăng lipid máu và phù là hậu quả sinh lý bệnh của protein niệu ảo át và chỉ xảy ra khi sự tổng hợp albumin của gan, mặc dù bình thường hoặc tăng lên, vẫn không đủ bù trừ cho sự mất albumin niệu. Những bệnh cảnh này không phải là kết quả trực tiếp của bệnh thận.

**Cách phát hiện protein niệu** Protein niệu thường được phát hiện trong nước tiểu bằng giấy thử "que do", giấy thử này phát hiện được vết khi có ít nhất 50mg protein trong 1 lit, và là 1 khi có khoảng 300mg protein/l. Vì protein niệu có thể không phát hiện được nếu như nước tiểu pha loãng, vì vậy người ta thường sử dụng mẫu nước tiểu huỷ sáng lúc đái có đặc. Giấy thử que do đáp ứng với nhau với albumin, vì vậy đáp ứng có thể tìm thấy khi có một số lượng lớn protein khác hoặc một mảnh protein chuỗi nhẹ được bài tiết. Việc phát hiện protein niệu bằng que do, cần được nỗ lực sang bằng định lượng protein niệu trong 24 giờ. Nếu sự bài tiết protein toàn phần bất thường, thi cần xác định tỷ lệ albumin và globulin trong nước tiểu bằng điện di trên giấy cellulose acetate hoặc các phương pháp khác. Cần làm điện di miễn dịch để nhận biết các mảnh globulin miễn dịch, các chuỗi nhẹ kappa hoặc lambda, khi có sự hiện diện của chúng được gọi là bài định cột đơn dòng (monoclonal peak) trên điện di nước tiểu thường quy.

**Các cơ chế của protein niệu** PROTEIN NIỀU ỐNG THÂN Các protein huyết thanh bình thường trọng lượng phân tử thấp (< 40.000) như beta 2 microglobulin (11.600), lysozyme (14.000) hoặc các chuỗi nhẹ (22.000) đều được lọc qua cầu thận nhưng

được tái hấp thu một cách hiệu quả, vì vậy chỉ có một lượng nhỏ ở trong nước tiểu tháo. Những bệnh nào gây tổn thương ống thận hen là cầu thận (chương 226) thì có thể gây ra bài tiết quá mức các loại protein nhỏ này kèm bài tiết 1 lượng nhỏ albumin hoặc không tăng. Protein niệu này thường từ 1 đến 3g/24 giờ và không kèm theo phù hoặc rối loạn lipid và lượng albumin mót ít. Protein Bence Jones, có lẽ là chất nhũ trùng của hai chuỗi nhẹ, và bón thân các chuỗi nhẹ và myoglobin là những ví dụ của các protein, mà nồng độ của chúng trong huyết tương có thể tăng như là 1 hậu quả của bệnh. Nếu lượng lọc của chúng tăng lên vượt quá khả năng tái hấp thu của ống thận, thì protein niệu "đa thừa" (overflow proteinuria) có thể xảy ra.

**PROTEIN NIỆU DO CẦU THẬN** Các cầu thận bình thường lọc rất ít albumin hoặc globulin. Các tế bào nội mô mao mạch cầu thận tạo nên một tấm chắn bị xuyên thủng bởi các lỗ lọc có đường kính khoảng 1000 Å. Tấm chắn này giữ lại các tế bào và các phân tử khác, nhưng không giữ trôi ngay cho phân lớn các protein. Màng dây cầu thận bài giữ các phân tử khoảng 50 Å một cách hữu hiệu, nghĩa là có khối lượng phân tử khoảng 100.000 dalton. Các buồu chân (foot processes) của các tế bào biểu mô là tạng (hình 40-1) bao phủ phần ngoài màng dây cầu thận (glomerular basement membrane) và tạo nên một lớp khe hẹp, mà các phân tử đã đi qua màng dây, cần phải xuyên qua. Các phân tử anion, như albumin, được lọc khó khăn hơn so với các phân tử có diện tích dương hoặc trung tính có cùng kích thước, vì vậy chỉ có rất ít albumin trong dịch lọc (filtrate). Nhiệm vụ này hình như do các anion glucoprotein bao phủ bề mặt các buồu chân (podocytes) và góp phần vào cấu trúc của màng dây (chương 218). Các glucoprotein mang diện tích âm vì chúng chứa đựng những acid aminodicarboxylic, glutamic và aspartic và sialic. Või pH của máu (7,4) hoặc nước tiểu (4,5 - 7,5), acid carboxylic và sialic còn lại bị phân ly và do đó có diện tích âm. Các phân tử diện tích âm của glucoprotein dây các phân tử diện tích âm của albumin và làm chậm trễ sự lọc.

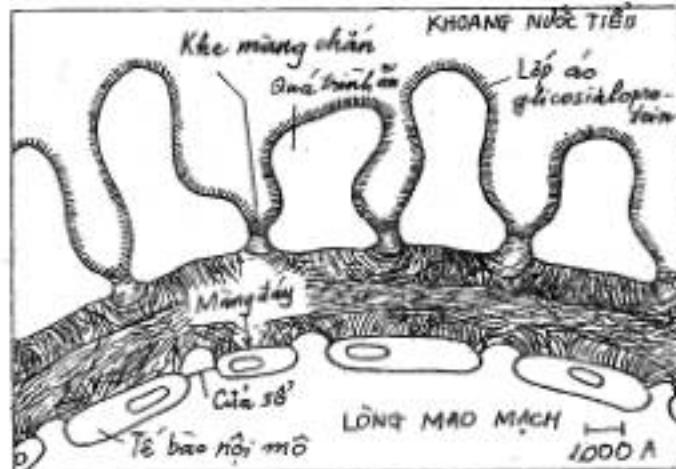
Bệnh cầu thận có thể phá vỡ bất kỳ một trong những chัñ lọc này. Những tổn thương giới hạn đối với các glucoprotein mang diện tích âm sẽ có xu hướng gây ra mất chọn lọc các protein có diện tích âm, như albumin, chúng sẽ được lọc nhiều hơn qua cầu thận bình thường nếu không có sự tích điện của

chúng. Những thương tổn rộng rãi bao gồm cả màng dây toàn vẹn, không những đối với các cầu tố polyanion, mà còn có thể tăng sự mót các protein lớn như albumin.

Tinh chọn lọc của protein niệu thay đổi với sự mở rộng các thương tổn cầu thận. Tuy nhiên, giá trị làm sáng của việc đo luồng tinh chất chọn lọc cũng chưa được xác định hoàn toàn. Cơ sở của việc đo luồng như thế được biểu hiện bằng lượng bài tiết của protein như là phần số của luồng lọc tối đa có tính chất lý thuyết; luồng lọc là tích số nồng độ của chúng trong huyết thanh và mức lọc cầu thận. Phần số này cần phản ánh hiệu suất lọc tương đối của protein đối với hiệu suất lọc của chất được lọc hoàn toàn để do MLCT như insulin hoặc creatinin mà sự tái hấp thu của ống thận và sự tạo nên hoặc hóa giáng ở thận là không đáng kể. Độ nghiêm của độ thi của tỷ số thanh thải đối với trọng lượng phân tử của các protein huyết thanh là một chỉ số của sự chọn lọc siêu lọc (filtration selectivity). Một lỗi diễn tả có tính chất thực tiễn hơn của nghiệm pháp này dựa trên tỷ số phân suất thanh thải của hai protein có trọng lượng phân tử khác nhau, như IgG và transferrin (chương 223).

**Tiếp cận bệnh nhân protein niệu** Khi que do cho biếp protein niệu 1+ hoặc hen, cần định lượng protein niệu bài tiết ra trong 24 giờ. Nếu nó > 150mg thì làm điện di để xác định tỷ lệ albumin và các protein khác. Sự bài tiết chủ yếu là albumin có nghĩa là có tổn thương cầu thận. Khi sự bài xuất protein niệu hàng ngày vượt quá 3,5g, cần xem có sự hiện diện hội chứng thận hư hay không, albumin niệu nhẹ được gọi là biến đổi nước tiểu không có triệu chứng (asymptomatic urinary abnormality). Những bước ban đầu định lượng protein niệu đã được trình bày ở chương 217, còn những chi tiết chẩn đoán phả biệt thì ở chương 223 và 224. Protein niệu do ống thận thường phản ánh bệnh ống thận di truyền hoặc mắc phải (chương 228) hoặc bệnh ống thận tổ chức kẽ (chương 226). Sự hiện diện 1 lượng lớn protein Bence Jones gợi ý có thể là do bệnh đa u tủy (multiple myeloma) (chương 258).

**ĐÁI RA MÁU VÀ TRUY**. **Đái ra máu đơn thuần** là khi chảy máu ở đường tiết niệu từ niệu đạo đến bể thận, mà không có protein niệu, tế bào hoặc tro niệu dâng kể. Đái ra máu toàn bộ, xảy ra từ đầu đến cuối bài đại, nghĩa là máu đã có cơ hội trên lối hoán toàn với nước tiểu ở băng quang. Khi đái ra máu chủ yếu chỉ ở đầu hoặc cuối bài đại, nói nhất huyết chặc là ở tuyễn tiền liệt hoặc niệu đạo.



Hình 40-1. Ở trên: Biểu đồ chỉ cấu trúc bình thường ngăn cách giữa lồng mao mạch và khoang nước tiểu trong cầu thận. Trong quá trình lọc ở cầu thận, dịch siêu lọc của huyết tương đi qua vách mao mạch cầu thận qua lớp cầu sốt nỗi mờ, màng đáy và khe màng thận. Các đại phân tử trong huyết tương được xem như bị hạn chế đi vào trong khoang nước tiểu cầu thận bởi mỗi cấu trúc thành mao mạch. Ngoài ra các protein (ví dụ albumin) bị cản trở bởi các glycosidoprotein có điện tích âm, mà ở hình vẽ trên là vòng dẹt, được phân bố toàn bộ thành cầu thận.

Ở dưới: hình ảnh siêu cấu trúc trong ống (theo NL Gahan, trong BM Brenner, R. Beckwitt, *Hand. Prac. Vol 13, no 7, 1978*).

Những nguyên nhân thường gặp của đái rù máu đầm thường là sỏi đường tiểu, khối u lành tính và ác tính đường tiết niệu, lao, chấn thương và viêm tuyến tiền liệt; một số bệnh thận tiến phát cũng gây đái rù máu. Như đã thảo luận ở chương 217 và 223, bệnh viêm quản cầu thận ống, trong hội chứng dài ra máu hồi quy lành tính hoặc bệnh Berger, hay là bệnh thận IgA thường phối hợp với trù h้อง cầu. Bệnh thận do thuốc giảm đau và bệnh h้อง cầu hình liềm thường gây ra dài ra máu đầm thường, nhưng protein niệu nhẹ; hoặc tể nhú thận hoặc tăng nồng độ huyết

thường cũ, gợi nên nguồn gốc thận. Điện di huyết cầu tố là thích hợp khi nghi ngờ bệnh h้อง cầu hình liềm. Thăm khám tuyến tiền liệt và niệu đạo ngoài là bước cơ bản đầu tiên trong việc đánh giá dài ra máu đầm thường. Tiếp theo là chụp dài bể thận tĩnh mạch (UTV) và chụp siêu âm thận. Nếu không tìm thấy tổn thương và không có nguyên nhân xuất huyết rõ ràng như sỏi thận, thì cần giải sỏi bằng quang và chụp bể thận ngược dòng (UPR). Soi bằng quang có thể tìm thấy máu chảy từ 1 niệu quản, là điều mới hữu ích chứng minh tồn thương khu trú lớn là

do bệnh thận tiến phát. Các rối loạn đông máu và giảm tiểu cầu cũng như nhiễm khuẩn đường tiêu cung cũng được loại trừ. Vì bệnh nhiễm trùng do lao, nấm có thể khó phát hiện, nên cần phải lấy nước tiểu nhiều lần và xét nghiệm vi thể. Chụp cắt lớp thận và chụp động mạch thận có thể là cần thiết để phát hiện những tổn thương giải phẫu như kén hoặc khối u.

**Dái ra máu phối hợp với nhiễm trùng đường tiết niệu** Nhiễm trùng đường tiết niệu dưới hoặc ở thận thường gây ra dái ra máu. Sự hiện diện mủ niệu gợi ý cho chẩn đoán nhiễm trùng và ví khuẩn niệu trên  $10^5$  khuẩn lạc/ml nước tiểu sẽ xác định chẩn đoán. Viêm bàng quang hoặc niệu đạo cấp tính ở phụ nữ là một nguyên nhân rất phổ biến của dái ra máu đại thể. Ở những bệnh nhân có triệu chứng như thế, nhiễm trùng được chứng minh khi có trên  $10^2$  khuẩn lạc/ml nước tiểu. Lao đường tiết niệu có thể gây ra dái ra máu đơn thuần, nhưng thường có cả mủ niệu nữa.

**Dái ra máu với bằng chứng bệnh thận** **DÁI RA MÁU Ở NEPHRON** (nephronal hematuria): máu vào trong dịch ống thận ở bất kỳ nơi nào của nephron có thể bị giữ lại trong khuôn hình trụ bằng protein Tamm-Horsfall để tạo nên các trụ hồng cầu. Protein Tamm-Horsfall hòa gel khi được cô đặc ở pH thấp, thường xảy ra khi bị mất nước hoặc khi có myoglobin, hemoglobin, albumin, protein Bence Jones và các thuốc cản quang để chụp thận. Các hồng cầu thoái hóa hoặc các cục huyết cầu tố có thể tạo nên các trụ sắc tố sẫm, nó cũng có ý nghĩa của dái ra máu ở nephron, như là trụ hồng cầu. Dái ra máu ở nephron luôn luôn mang ý nghĩa 1 bệnh thận như viêm cầu thận, tổn thương ống thận - tổ chức kẽ hoặc viêm mạch máu, làm tổn thương tuân hoàn của nephron. Protein niệu kiểu cầu thận hoặc ống thận thường kèm xuất huyết ở thận, như một hậu quả của tổn thương ở nephron. Nói chung, dái ra máu ở nephron hoặc 1 protein niệu đơn thuần xảy ra do các bệnh thận tiến phát có tiền lượng tốt hơn là khi kết hợp cả dái ra máu với protein niệu (chương 217).

**Dái ra máu kèm protein niệu hoặc trụ niệu** Dái ra máu thường kèm protein niệu, nhưng thường không có trụ hồng cầu và các trụ hạt có sắc tố sẫm. Cần rõ cho là đúng rằng sự chảy máu có nguồn gốc nephron, nhưng sự trung hợp thường tổn độc lập ở đường tiêu cung luôn luôn được xem xét, vì những

bệnh thận thông thường như sỏi cũng cầu thận do dài tháo đường và xơ cứng động mạch nhỏ kết hợp với tăng huyết áp, chủ yếu gây ra protein niệu.

**CÁC KIỂU TRỤ NIỆU** Albumin niệu nhiều hoặc tình trạng mất nước có thể gây ra các trụ trong, trụ kính (hyaline casts). Trong protein niệu nhiều, các tế bào ống thận đẩy các giọt mỡ giàu cholesterol tạo nên các trụ chất quang dưới ánh sáng phân cực. Các hình trụ thường nhận các tế bào này gọi là *trụ mỡ* vì các giọt mỡ thấy nổi bật. Các tế bào chứa mỡ tự do trong nước tiểu được gọi là *các tế bào hình bầu dục*.

**Trụ bạch cầu và tế bào biểu mô** có thể gặp trong bất kỳ tình trạng viêm nhiễm nào có liên quan đến nephron. Trụ bạch cầu đặc biệt hay gặp trong bệnh viêm thận - bê thận, bệnh viêm cầu thận do lupus ban đỏ rải rác, và trong thời ghép thận. Khi bạch cầu hoặc tế bào biểu mô bị thoái hóa, chúng sẽ tạo ra những trụ hai khung có sắc tố, trụ này chứa các mảnh vụn tế bào và protein bị đông vón. **Trụ sáp** (waxy cast) là trụ có ít hạt và giới hạn rất rõ ràng, do các mảnh vỡ tế bào bị phá hủy thành những hạt rất nhỏ, khó nhìn thấy, trụ này thường gặp trong các bệnh thận mạn tính và tiến triển.

**Trụ hạt** (broad casts), là trụ có cổ lùn khác thường do các ống thận giãn rộng thuộc các nephron nở to trong quá trình phì đại bù trừ khi cắt đi một phần tổ chức thận đang hoạt động. Một mẫu nước tiểu có nhiều trụ lớn, trụ sáp cũng như trụ hạt hoặc trụ hồng cầu chứng tỏ một quá trình mạn tính âm ỉ và được gọi là *telescoped urine* (nước tiểu thưa tóm). Tình trạng bất thường này được mô tả đầu tiên trong bệnh viêm nút nhiễu động mạch (polyarteritis nodosa) và bệnh lupus ban đỏ hệ thống, nhưng có thể tìm thấy trong nhiều thể viêm cầu thận mạn tính với viêm cầu thận hoạt tính (active glomerulitis).

**Tiếp cận (approach) bệnh nhân dái ra máu** Cần xét nghiệm nhiều mẫu nước tiểu để xác định có dái ra máu đơn thuần hay phối hợp với dấu hiệu khác của bệnh thận tiến phát, chẳng hạn như tế bào, trụ, protein niệu. Cần xác định mức độ và kiểu protein niệu. Theo quy tắc chung, cần chụp đường tiết niệu tiêm tĩnh mạch, ngay cả khi dái ra máu có nguồn gốc từ nephron. Không chỉ tổn thương đường tiết niệu, mà cả khối u hoặc kén, hoặc từ nhu thận hoặc các dấu hiệu của tắc nghẽn tĩnh mạch thận đều có thể hiện diện. Cần xác định nguồn gốc dái ra máu đơn thuần, nghĩa là phải thăm khám chi tiết

dương tiết niệu bằng soi bằng quang, chụp bể thận ngược dòng và chụp động mạch thận để phát hiện u, sỏi, kén hoặc các nguyên nhân khác. Chụp siêu âm thận và chụp điện tử cắt lớp thận là đặc biệt hữu ích để phát hiện và đánh giá các kén và u thận, mà trước đó nên soi bằng quang và chụp động mạch thận. Nếu tất cả các xét nghiệm này đều cho thấy cấu trúc bình thường, thì có lẽ dái ra máu có nguồn gốc nephron, ngay cả khi không thấy tru hồng cầu. Vai trò của sinh thiết thận trong những trường hợp này được trình bày chi tiết ở chương 223, 224, và 226. Dái ra máu do nhiễm khuẩn hoặc 1 bệnh thận rõ ràng thường không đòi hỏi các bước thăm khám trên ngoại trừ chụp X quang bể thận theo đường tĩnh mạch. Việc đánh giá dái ra máu còn được trình bày chi tiết ở chương 217.

## CHỨNG DA NIỆU VÀ ĐÁI ĐÊM (polyuria and nocturia)

**DA NIỆU** Gọi là da niệu là khi số lượng nước tiểu trên 3l/ngày, sở dĩ cần định lượng là để loại trừ những người bình thường nhưng do thích uống nhiều nước nên lượng nước tiểu cũng nhiều. Người bệnh không phải lúc nào cũng phân biệt được da niệu và đái nhiều, tức là đi tiểu nhiều lần với số lượng nhỏ. Muốn xác định da niệu phải do số lượng nước tiểu trong 24 giờ, chứ không thể dựa vào hồi bệnh số.

**Nguyên nhân** Da niệu có thể do sự bài tiết không đủ vasopressin, do ống thận không đáp ứng với vasopressin, do dùng thuốc lợi niệu (hàng 40 - 2). Da niệu có thể là một sự thích nghi sinh lý khi uống quá nhiều nước một cách cố ý. Sinh lý bình thường của sự tạo thành nước tiểu và các cơ chế về bảo tồn nước ở thận đã được đề cập ở chương 217.

**BỆNH ĐÁI THẢO NHẬT** (xem chương 323). Thuật ngữ *đái thảo nhạt* (*diabetes insipidus*) được áp dụng đối với các tình trạng mà sự bảo tồn nước của thận không thích đáng, gây ra da niệu và khát thử phát. Nguyên nhân ở đây là do thiếu vasopressin (đái thảo nhạt trung ương) hoặc do thận không đáp ứng với vasopressin (đái thảo nhạt do thận). Trong cả hai bệnh này sự tái hấp thu nước ở ống lorenza bị giảm vì sự vận chuyển nước thụ động từ ống thận vào tổ chức tế ở phần tủy trong và ngoài bị chậm lại. Nhưng ngay cả lượng nước vận chuyển ra ngoài ống góp ít so với sự khác biệt thẩm thấu giữa dịch trong ống thận với tổ chức tế, thì dịch ở trong các ống góp vẫn bị pha loãng một cách bất thường và với 1 lượng lớn hơn lượng nước di vào phần tủy

trong, trong điều kiện bình thường và những chất hòa tan ở vùng tủy đã bị pha loãng sẽ di vào các mạch máu thẳng (vasa recta). Sự pha loãng là không hoàn toàn và khi cho vasopressin có thể tạo nên nước tiểu có đặc hơn về mặt thẩm thấu, nhưng nồng độ thẩm thấu nước tiểu tối đa vẫn thấp hơn bình thường.

Bệnh đái thảo nhạt cảm thụ với vasopressin (trung ương) có thể tiên phát hoặc thứ phát sau khi cản bỏ tuyến yên hoặc sọ gác, hay do khối u, các nguyên nhân viêm, nhiễm trùng, hoặc mạch máu (hàng 40 - 2). Bệnh đái thảo nhạt tiên phát có thể là một bệnh di truyền triệt tự thân, nhưng thường là tần phát và xuất hiện từ tuổi 50 trở đi. Trong cả 2 thể đều có sự phá hủy chọn lọc các neuron sinh ra vasopressin ở các nhân trên thị (supraoptic nucleus).

Bệnh đái thảo nhạt do thận có tính chất gia đình và bẩm sinh, rất ít gặp mà, thường là thứ phát sau các bệnh thận (hàng 40 - 2). Bệnh thận tăng canxi và giảm kali máu là những nguyên nhân quan trọng của bệnh đái thảo nhạt do thận. Lithium carbonat, methoxyflutan (1,1-difluoro-2,2-dichloroethyl methyl ether), thuốc gây mê, dimeclocyclin, dẫn xuất của tetracyclin cũng có thể gây ra bệnh đái thảo nhạt do thận.

**SỰ BÀI NIỆU CÁC CHẤT HÒA TAN** Việc lọc qua mạc các chất hòa tan ít phân ly như glucose, manitol hoặc urê có thể ức chế tái hấp thu NaCl và nước ở ống lorenza và làm mất các chất đó trong nước tiểu, đưa đến da niệu. Nồng độ Na niệu thấp hơn nồng độ Na máu, vì vậy có thể mất nhiều nước bên ngoài và gây ra tình trạng ưu trương trong máu. Đường niệu trong đái thảo đái thông là một nguyên nhân thường gặp của sự bài niệu này. Sự bài niệu các chất hòa tan (hay là bài niệu thẩm thấu) do thuốc gây ra như khi tiêm truyền manitol, các thuốc cản quang để chụp mạch, các thức ăn giàu đạm, chúng sẽ gây sự bài tiết urê quá mức.

Sự bài niệu thẩm thấu với bất cứ mức độ nào đều có thể gây da niệu, nên khi đánh giá khả năng có đặc của thận cần phải hoãn lại cho đến khi bài niệu thẩm thấu đã được điều chỉnh.

**CÁC HỎI CHỨNG BÀI Natri NIỆU** Mất quá nhiều Na mạn tính có thể xảy ra trong quá trình tiến triển bệnh ống thận kẽ hoặc kén thận. Do uống nhiều và da niệu nên nhu cầu Na hàng ngày rất cao. Các ví dụ của hiện tượng này bao gồm bệnh kén

tủy thận, hội chứng Bartter và giai đoạn bài niệu của bệnh hoại tử ống thận cấp, trong đó mất nước và NaCl lớn.

**CHỨNG UỐNG NHIỀU TIỀN PHÁT** (primary polydipsia). Một số người, không biết do thói quen, sở thích, rối loạn tâm thần, do tổn thương đặc hiệu ở não hay do thuốc mà hàng ngày uống nhiều dẫn đến da niệu (xem bảng 40 - 2). Cet thè và thận rất ít khi, nếu không muốn nói là không bao giờ, bị tổn thương bởi chứng uống nhiều kinh điển, tuy nhiên chứng này có thể nhầm với bệnh dài tháo nhạt. Trong chứng uống nhiều chủ ý (deliberate polydipsia), khởi lượng dịch ngoài tế bào bình thường hoặc tăng, sự chế tiết vasopressin bị giảm đến mức cơ sở và nồng độ thẩm thấu huyết thanh có xu hướng ở mức thấp của giới hạn bình thường. Sự tái hấp thu nước ở đoạn cuối của ống luân xa và ống góp bị giảm vì vậy tất cả lượng nước uống thừa ra đều bị bài xuất ra nước tiểu cả. Tuy trong cửa thận mất đi sự chênh lệch về nồng độ urê và NaCl do ngập lụt nước như là trong bệnh dài tháo nhạt. Sự ngập lụt này (wash-out) có thể còn nặng hơn trong bệnh dài tháo nhạt vì chứng uống nhiều tiền phát có xu hướng gây ra bệnh trường khói lượng dịch ngoài tế bào, trong khi mất nước tiền phát do thận thì ngược lại. Sự bình thường khói lượng làm tăng cung cấp toàn phần nước và NaCl cho nhánh trên quai Henle và từ đó cho phần tủy trong của thận. Nó cũng làm tăng luồng máu qua thận, và tăng luồng máu trong hệ mạch thận (vasa recta), làm giảm khả năng giữ các chất hòa tan ở tủy thận.

**Tiếp cận bệnh nhân da niệu** Sự bài niệu các chất hòa tan và hội chứng bài Na niệu thường được nhận biết rõ ràng từ bệnh sú, khám xét thực thể, phân tích nước tiểu (glucose niệu) và máu (glucose, urê, creatinin, công thức máu). Vẫn đề chẩn đoán xảy ra chủ yếu khi chứng da niệu ổn định, kinh điển và chứng uống nhiều có căn nguyên không rõ ràng cùng hiện diện. Ở đây, cần phân biệt giữa bệnh dài tháo nhạt cảm thụ vasopressin và dài tháo nhạt do thận với chứng uống nhiều tiền phát. Cách tốt nhất là do luồng đáp ứng của nồng độ thẩm thấu của nước tiểu đối với tình trạng kiệt nước và khi cho vasopressin. Bệnh nhân với chế độ nước tự do và khẩu phần bình thường (gần 100 mmol NaCl/ngày) trong 3 ngày, sau đó nhịn ăn hoàn toàn. Trong thời gian nhịn ăn, cứ 30 phút lấy mạch, huyết áp một lần; cảm bệnh nhân hàng giờ với một cảm

chính xác. Khi bệnh nhân sút đi 3% cân nặng ban đầu hoặc đã nhịn ăn được 14 giờ, do nồng độ thẩm thấu mao và nước tiểu.

Ở người bình thường, số lượng nước tiểu sẽ giảm dưới 0,5ml/phút và nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ tăng trên 700 mosmol/kg nước. Ở bệnh nhân dài tháo nhạt hoàn toàn do thận hoặc cảm thụ với vasopressin, nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ thấp hơn 200 mosmol/kg và lượng nước tiểu vẫn trên 0,5ml/phút; còn ở bệnh nhân dài tháo nhạt không hoàn toàn, thì nồng độ thẩm thấu nước tiểu có tăng lên một ít và số lượng nước tiểu thì giảm đi một ít. Nếu nồng độ thẩm thấu nước tiểu dưới 700 mosmol vào cuối giai đoạn nhịn ăn, tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 5 milli đơn vị/phút vasopressin loại nước. Ở bệnh nhân bị dài tháo nhạt cảm thụ với vasopressin hoàn toàn hoặc một phần, nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ tăng lên > 9% mức đạt được lúc nhịn ăn đón đầu (xem chương 323). Ở bệnh nhân dài tháo nhạt do thận hoàn toàn thì nồng độ thẩm thấu nước tiểu không tăng, mặc dù ở những thể dài tháo nhạt do thận không hoàn toàn có đáp ứng một phần đối với vasopressin. Tiêm truyền dung dịch muối và đường (chương 323) là cần thiết để xác định những thiếu sót trong chức năng điều hòa thẩm thấu.

Sự đáp ứng của bệnh nhân uống nhiều tiền phát hoàn toàn khác. Trong khi hạn chế nước, sự bài tiết vasopressin tăng lên và khi hoàn tất thử nghiệm, thì số lượng và áp lực thẩm thấu nước tiểu sẽ phản ánh mức độ đáp ứng sinh lý của vasopressin đối với đường thận bình thường đi qua tổ chức kế ở phần tủy thận, mà nồng độ urê và NaCl của chúng đã bị giảm do ngập nước (wash-out) trưởng diễn. Nói một cách khác, sự ngập nước sẽ điều chỉnh đến giới hạn trên của nồng độ thẩm thấu nước tiểu, và bệnh nhân uống nhiều tiền phát chúng nó có khả năng có đặc nước tiểu gần tối đa mặc dù sự bài tiết vasopressin nguyên vẹn. Sự đưa thêm vasopressin từ người vào có thể làm tăng nồng độ thẩm thấu nước tiểu rất ít, dưới 9%, vì sự ngập nước ở phần tủy thận là yếu tố hạn chế chủ yếu, chứ không phải do thiếu hoặc không cảm thụ với vasopressin. Thường nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ tăng lên trên 400 mosmol/kg vào cuối giai đoạn thử nghiệm làm kiệt nước, ngược lại trị số thấp hơn 200 mosmol/kg ở bệnh nhân dài tháo nhạt. Nhưng trong một số trường hợp với nghiệm pháp này vẫn không có thể phân biệt được chứng uống nhiều tiền phát với bệnh dài tháo nhạt

không hoàn toàn.

Việc định lượng hormone kháng bài niệu (ADH) trong huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch phòng xạ sẽ làm tăng tính chính xác của chuẩn đoán.

#### Bảng 40-2. Các nguyên nhân gây đái niệu.

##### I. Khả năng bài (tồn) nước của thận không thích hợp

###### A. Đái tháo nhạt

- Thể cảm thụ với vasopressin (do cắt thùy sau tuyến yên, sau sưng chấn, cắt tuyến yên; khối u hoặc u nang trên hoặc trong hố yên, u hạt hoặc u tủy chúc hào, chèn ép do phình mạch; hội chứng Sheehan; bệnh viêm não - màng não; hội chứng Guillain-Barré; nghẽn mạch mồ)

###### 2. Do thận

- Bệnh tổ chức kẽ ống thận: mắc phái (viêm thận bể thận; bệnh thận do thuốc giảm đau; u tủy nhiều nơi; thận nhiễm dạng tinh bột; các bệnh tiết niệu do tắc, bệnh sacit; bệnh thận tăng cao/ huyết hoặc giảm kali huyết; hội chứng Sjogren; bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm; ghép thận).
- Do thuốc hoặc độc tố (muối lithi, demeclocycline, methoxyfluran, rượu, diphenylhydantoin, propoxyphene, amphotericin).
- Bẩm sinh (bệnh đái tháo nhạt do thận di truyền, bệnh thận đa nang, bệnh kidn túy thận).

- B. Chứng bài niệu các chất hòa tan (chứng glucose niệu; thúc ăn giàu protein, tiêm truyền urê hoặc manitol, thuốc cản quang chụp thận, suy thận mạn).

- C. Hội chứng bài natri niệu (bệnh viêm thận mắt muối, giai đoạn bài niệu của hoại tử ống thận, các thuốc lợi niệu)

##### II. Uống nhiều tiền phát

###### A. Do tâm can

###### B. Bệnh hạ khát não

- C. Thuốc (thierridazin, chlorpromazine, các thuốc kháng cholin)

**CHỨNG ĐÁI ĐÊM** Một người ngủ suốt đêm không dài pha thuộc vào nhịp sinh học hàng ngày của sự tạo nước tiểu trong khi ngủ không vượt quá dung tích của膀胱 quang vì nồng độ thẩm thấu của thận bị giảm, sự bài xuất Na cao, sự bài niệu các chất hòa tan hoặc dung dịch膀胱 quang nhỏ.

Tất cả tình trạng đái niệu đều có thể gây chứng đái đêm. Khả năng bài nước tiểu giảm trong đa số các bệnh thận (chương 218), thường ở giai đoạn đầu của bệnh. Mặc dù vậy, chứng đái niệu rõ rệt có thể không có, tuy số lượng nước tiểu qua đêm thường vượt quá dung tích膀胱 quang. Chứng đái đêm cũng có thể xảy ra trong các tình trạng phù. Trong suy tim, hội chứng thận hư, xơ gan có thể trưởng, dịch thường được tích lũy trong các phần phụ của cơ thể trong thời gian ban ngày. Ban đêm, trong tư thế nằm, lực mao mạch của các mô thay đổi và một số dịch phụ bị huy động gây ra một hiệu quả giống như tiêm truyền dung dịch muối. Sự thiểu năng tĩnh mạch có thể gây ra phù ở chân, dịch này cũng thường được huy động vào ban đêm, gây ra chứng đái đêm.

Dung tích膀胱 quang bị giảm cũng gây ra chứng đái đêm. Nhiễm khuẩn, khối u, sỏi có thể gây viêm và tăng kích thích. Tắc không hoàn toàn trường diễn ở膀胱 quang do phi đại tuyến tiền liệt, hẹp niệu đạo, khối u ác tính hoặc lành tính, sỏi gây ra các kích thích buồn đái thường xuyên. Đái nhiều lần và số lượng ít là những dấu hiệu của đường tiết niệu dưới gây ra chứng đái đêm, nhưng trong giai đoạn đầu của chứng, sự tắc trường diễn có thể gây ra chỉ 1 lần đái đêm với một khối lượng hợp lý.

#### CHỨNG ĐÁI KHÓ, ĐÁI RẤT, ĐÁI VÔI, ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ VÀ ĐÁI DÀM

**CHỨNG ĐÁI KHÓ, ĐÁI RẤT VÀ ĐÁI VÔI** Đái khó là đau buốt trong khi đái. Đái rất là đái nhiều lần, với khoảng cách giữa 2 lần đái ngắn một cách bất thường, do cảm giác膀胱 quang dày, nghĩa là thực ra膀胱 quang không căng, thậm chí rỗng, đó là膀胱 quang bị kích thích. Đái vôi là cảm giác buồn đái một cách cấp bách đòi hỏi phải đi đái ngay, thường do膀胱 quang bị viêm hoặc bị kích thích.

###### Các cơ chế của đái khó

**KHẢ NĂNG ĐÁI HỘI BẰNG QUANG GIẢM** Chứng đái rất, đái vôi và đái đêm thường xảy ra khi

khả năng bình thường của bàng quang bị giảm. Khi khả năng bình thường của bàng quang bị giảm do viêm niêm mạc (viêm bàng quang) do nhiễm trùng, tia xạ, hóa chất hoặc ngoại vật (thông đồ bàng quang, sỏi), thì triệu chứng dài buốt rõ rệt hơn là khi do thâm nhiễm lớp cơ bởi các khối u ở bàng quang hoặc bộ phận phụ cận (tuyến tiền liệt, trực tràng, tử cung).

**NHIỄM TRÚNG** Bệnh viêm bàng quang cấp do vi khuẩn hay xảy ra ở dân bà là nguyên nhân phổ biến nhất gây dài buốt, và đôi khi gây dài ra máu dài thê. Viêm tuyến tiền liệt hoặc viêm bàng quang - tuyến tiền liệt ở dân ông cũng có thể gây ra các triệu chứng giống như viêm bàng quang cấp dân bà. Khi chủ cò tuyến tiền liệt tham gia không thời thì các triệu chứng nhẹ hơn như là đau âm ỉ hoặc khó chịu ở bụng dưới, vùng háng, vùng dây chậu, trực tràng, tinh hoàn hoặc dương vật. Các triệu chứng có thể phối hợp với tiểu tiện, nhưng thường nhận thấy hơn trong khi dài hoặc phóng tinh.

**VIÊM BÀNG QUANG TÂM THỂ** Hội chứng bàng quang chức năng và viêm tuyến tim giác bàng quang niệu đạo mạn tính (chronic glandular urethrotrigonitis) là đồng nghĩa để chỉ 1 chứng đau rất phổ biến, nhưng còn ít được biết ở phụ nữ dùng tuổi và già. Ở đây triệu chứng đau thường mơ hồ, đau có tính chất tự nhiên, ở vùng bụng dưới hoặc âm hộ. Thường có dài rất vào ban ngày, nhưng không có chứng dài đêm, không dài ra máu. Việc khám xét toàn diện hệ thống tiết niệu là cần thiết vì các triệu chứng có tính kinh điển và khó giải quyết. Cần phân biệt hội chứng này với hậu quả của thoát vị bàng quang (cystocele) vì tất này có thể giải quyết bằng phẫu thuật.

**Tiếp cận bệnh nhân để khám** Trong bệnh sứ cần tập trung vào những vấn đề tiết niệu trong quá khứ và hiện tại. Khi khám thực thể cần chú ý khám kỹ khung chậu ở dân bà, và tuyến tiền liệt ở dân ông. Xét nghiệm vi thể cặn nước tiểu trong nghiêm pháp 2 cốc ở tất cả bệnh nhân và xét nghiệm vi thể dịch của tuyến tiền liệt bằng cách xoa bóp vào tuyến ở dân ông. Khi lấy nước tiểu từ mao, thì 20ml nước tiểu đầu tiên sẽ có rất nhiều bạch cầu và vi khuẩn hơn phần nước tiểu còn lại, nên quá trình viêm chủ yếu ở niệu đạo. Dịch tuyến tiền liệt bình thường có dưới 10 bạch cầu trên 1 vi trường có độ phóng đại lớn, khi có quá nhiều bạch cầu là một dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán viêm tuyến tiền

liệt và có thể khi viêm mạn tính, thì đó là biến đổi bất thường duy nhất có thể phát hiện được.

Những nghiên cứu khác sẽ phụ thuộc vào dấu hiệu lâm được trong bệnh sứ như những đợt kinh điển hoặc tái phát hoặc phổi hợp với sốt, mà thường ít gặp trong nhiễm khuẩn đường tiêu dửi, ngoại trừ viêm tuyến tiền liệt cấp; hoặc những phát hiện bất thường khi khám thực thể chẳng hạn như khối u hoặc đau ở vùng khung chậu hoặc trực tràng; hoặc dài ra máu, dài ra mủ; hoặc có nhiều hạch chậu và đại thực bào trong dịch tuyến tiền liệt. Khi ung thư tuyến tiền liệt đã lan đến phần vỏ tuyến, thì phosphataza acid trong huyết thanh có thể tăng. Các khám xét bổ sung khi khám lâm sàng thấy nguyên nhân dài khó rõ ràng bao gồm cây nước tiểu và dịch tuyến tiền liệt để tìm vi khuẩn ái khí và yếm khí, trực khuẩn lactic, mycoplasma, chụp tia X tiết niệu, chụp bàng quang niệu đạo lúc dài. Nếu những khám xét này cũng không làm rõ chẩn đoán, mà các triệu chứng vẫn còn thì cần khám xét tiết niệu bao gồm nút bàng quang và niệu đạo, sinh thiết qua nội soi các nút có biến đổi bất thường, và nghiên cứu động thái đường tiết niệu.

**DÀI KHÔNG TỰ CHỦ** Dài không tự chủ là tình trạng mất khả năng giữ nước tiểu ở bàng quang, do những rối loạn cơ giật hoặc thần kinh ở hệ thống phức tạp kiểm soát sự tiểu tiện bình thường.

**Chức năng bàng quang bình thường** Có bức niệu (detrusor muscle), có tạo nên các lực đẩy làm rỗng bàng quang, bao gồm các sợi cơ trơn bện vào nhau, chúng chịu sự kiểm soát sự động của thần kinh phó giao cảm qua dây thần kinh chậu hông bắt nguồn từ đoạn thẳng gai sống cùng S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> và S<sub>4</sub>. Cơ tròn của phần tam giác bàng quang, giữa 2 lỗ niệu quản và phần sau của lỗ thoát bàng quang được phân bố thần kinh bởi các sợi vận động từ đoạn D<sub>2</sub> - L<sub>2</sub> của hệ thần kinh giao cảm, trong đó thu thế alpha chiếm ưu thế. Lớp cơ này kéo dài tới niệu đạo sau và tác dụng như một cơ thắt trong không tuy y, nó giúp cho việc duy trì sự kìm hãm nước tiểu ngay cả khi không có sự kiểm soát tự chủ. Cơ thắt niệu đạo ngoài và các cơ dây chậu chịu sự kiểm soát chủ động qua các dây thần kinh thên (pudendal nerves).

**Đường cảm giác đau, nhiệt độ, sức căng truyền từ bàng quang qua các dây thần kinh chậu hông tới đoạn tuy sống cùng ở mức S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> và S<sub>4</sub>, tạo ra một cung phản xạ tuy sống đơn giản giữa bàng quang**

và thẳng dây sống cùng. Những đường cảm giác từ bảng quang đi lên nữa qua con đường cùng - hành tuy (sacrobulbar pathways) đến tủy não và cuối cùng đến các trung tâm vỏ não, rồi từ đó các xung động đi xuống dưới qua đường luôi tủy sống - bụng và bên (the lateral and ventral reticulospinal tracts) và kim hâm phản xạ cùng - gai sống đang kiểm soát việc làm rõ ràng bảng quang. Bảng quang người lớn bình thường có thể chứa được gần 400 ml dịch mà không làm tăng áp suất trong bảng quang ( $<20$  cm H<sub>2</sub>O). Trên điểm này, cảm giác dây bảng quang sẽ được chuyển tới dây thần kinh cùng. Nếu không bị ức chế bởi sự kiểm soát của vỏ não, dây thần kinh cùng được giải phóng các xung động vận động một cách phản xạ, và gây ra co bóp cơ bức miêu một cách mạnh mẽ. Việc tiêu tiện có thể bị ngăn cản bởi sự ức chế vỏ não của cung phản xạ hoặc bởi sự co bóp chủ động của các cơ thắt ngoài và dây chậu. Trẻ em và người lớn bị tổn thương dây sống ở trên S<sub>2</sub>, dài một cách tự phát khi bảng quang đầy. Tiêu tiện bình thường thoát đầu do kim hâm chủ động sự ức chế của vỏ não đối với cung phản xạ và làm giảm các cơ thắt ngoài và tăng sinh mòn. Dây bảng quang hạ xuống, sau đó tam giác bảng quang co lại, dùng 2 lỗ niệu quản để ngăn cản luồng trào ngược bảng quang niệu quản trong khi dài. Cuối cùng cơ bức miêu co bóp và dài.

#### Nguyên nhân của dài không tự chủ

**SU KHÔNG ỐN ĐỊNH CỦA CƠ BỨC NIÊU** (*decrusor instability*). Trong tình huống này bảng quang có xu hướng co bóp không tự chủ - gây ra dài không tự chủ - và con đường thần kinh ức chế bị tổn thương. Ở người già hơn 90% các trường hợp dài không tự chủ là do suy yếu cơ bức miêu và các bệnh của hệ thần kinh trung ương như tai biến mạch máu não, sa sút trí tuệ Alzheimer, u não, và có thể also ứng thủy. Một số tổn thương não phà và các đường bên và đường dọc lưới gai sống (lateral and ventral reticulospinal tracts) đều có thể làm giảm hoặc mất hẳn các xung động ức chế đi xuống cung phản xạ cùng - gai sống (sacral spinal reflex) và có thể gây nên sự suy yếu cơ bức miêu. Nếu con đường xuống bị phá hủy hoàn toàn, bảng quang sẽ trở nên rõ ràng một cách tự động. Khỏi u hoặc nhiễm trùng bảng quang và chậu hông, sa tử cung, phi đại tuyến tiền liệt và u phìLEN LÈN CHẬT là những nguyên nhân khác làm suy yếu cơ bức miêu. Dù bất cứ nguyên nhân nào thì bệnh cảnh làm sáng thường là

không thể dự đoán được, mỗi lần dài không tự chủ khoảng hơn 160ml. Cho 25mg Imipramin, trước lúc đi ngủ hoặc các thuốc phong tỏa kênh canxi (calcium channel blockers) như nifedipin sẽ làm giảm co bóp cơ bức miêu và cải thiện được tình trạng dài không tự chủ. Cần điều trị nhiễm trùng tại chỗ, khói x hoặc u phìLEN LÈN CHẬT.

**DÀI KHÔNG TỰ CHỦ DO STRESS** Rối loạn này thường gặp ở những phụ nữ đã sinh đẻ, sau thời kỳ mãn kinh. Các cấu trúc của niệu đạo nữ bị co thắt khi estrogen mất đi và trở nên mỏng và nhạy cảm với lực nén tăng lên trong ổ bụng khi ho, hắt hơi, lên cầu thang hoặc hoạt động cơ thể khác và do đó sản dài. Việc sinh đẻ có thể làm tổn thương sự nâng đỡ của lồng sinh môn đối với bảng quang và vòi bảng quang và niệu đạo bị sa xuống khỏi vị trí bình thường ở trên vách ngang dây chậu. Khi hoạt động, niệu đạo ngắn lại và góc bảng quang niệu đạo bình thường bị mất đi; góc này rất cần thiết để đóng cơ thắt niệu đạo. Ở nam giới, dài không tự chủ do stress thường thứ phát sau phẫu thuật u xơ tuyến tiền liệt. Nếu có thắt ngoài cũng bị tổn thương trong khi mổ có thể gây ra dài cầm hoàn toàn. Phẫu thuật để nâng góc bảng quang niệu đạo là hữu ích cho phụ nữ. Điều trị bằng estrogen có thể dự phòng được sự co thắt niêm mạc niệu đạo.

**DÀI KHÔNG TỰ CHỦ NGUYỄN NIÊN CÓ HỌC** Một vài dị tật bẩm sinh như lộn bảng quang (*extrophy of the bladder*), ống niệu rốn và lỗ niệu quản đỗ lạc chỗ vào cổ bảng quang có thể gây ra dài không tự chủ. Các dị tật này chỉ có thể sửa bằng phẫu thuật. Dài không tự chủ mắc phải có thể xảy ra sau cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo làm tổn thương cả 2 cơ thắt của cơ thắt ngoài và trong. Phẫu thuật dây chậu hoặc chiếu xạ tử cung và trực tràng có thể gây ra dài không tự chủ và lỗ rò bảng quang âm đạo, niệu quản âm đạo, bảng quang dây chậu và niệu quản dây chậu.

**DÀI KHÔNG TỰ CHỦ DO TRÀN HOẶC NGHỊCH LÝ** Thể dài không tự chủ này do lượng nước tiểu cặn quá lớn thứ phát sau tắc ở cổ bảng quang hoặc niệu đạo (hay niệu đạo) hoặc do tổn thương thần kinh. U lành tuyến tiền liệt gây ra hậu quả này ở hơn 75% người già. Nó biểu hiện bằng chứng dài đếm, tia nước tiểu giảm và yếu, gắng sức đi đại và cuối cùng dài rò giọt cho đến khi gãy tắc dài hoàn toàn. Sự bí dài cơ năng có thể xảy ra do

các bệnh ở đường gai sống, sự co bóp của cơ bức miêu và cơ thắt ngoài không đồng vận (dyssynergistically) nghĩa là đồng thời. Bàng quang thiếu lực thần kinh có thể gặp trong một số bệnh gây ra bệnh thần kinh ngoại biên tự động, như bệnh đái tháo đường, urê huyết, thiểu năng giáp, nghiên rượu, hội chứng Guillain - Barré, các bệnh tạo keo, các bệnh thần kinh nhiễm độc phối hợp một vài carcinom (đặc biệt u phổi và thận). Chúng cũng có thể xảy ra khi bàng quang căng kéo dài. Các bệnh nhân đái không tự chủ do tràn mạn tính có thể gây ra thận ứ nước và suy thận. Tất cả các nguyên nhân đều có thể gây ra giãn bàng quang. Đặc biệt trong bệnh đái tháo đường, bệnh nhân có thể kiểm soát được tiểu tiện nhưng mất cảm giác dây bàng quang, nên có thể tránh chúng dài không tự chủ này bằng cách cho dài theo giờ. Giải quyết tắc cổ giòi bằng phẫu thuật. Nếu bàng quang bị suy nhược do bị dài kéo dài thì cho betanechol chlorid 50 đến 100 mg mỗi ngày, có thể cải thiện được ứ động nước tiểu.

**ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ CÓ NĂNG VÀ ĐO CÂN NGUYỄN TÂM LÝ.** Trẻ em và ngay đến một số người lớn có tình trạng dài không tự chủ giả vờ (signing incontinence) và qua đó có cảm giác dễ chịu. Trong trường hợp này trước hết cần loại trừ các bệnh thực thể ngay cả khi nghi ngờ là dài không tự chủ do yếu tố tâm lý.

Ở người già, đặc biệt những người khả năng di lại bị hạn chế hoặc lú lẫn do một bệnh ở hệ thần kinh trung ương hoặc do dùng thuốc, có thể bị chứng dài không tự chủ có nồng, nghĩa là mất khả năng dài theo giờ. Việc điều trị này thuộc vào sự điều chỉnh từng trường hợp cá thể.

**ĐÁI DÀM (enuresis).** Dài dầm để chỉ những trường hợp dài vô tình vào ban đêm hoặc trong khi ngủ - đồng nghĩa với từ bed - wetting (làm ướt giường). Một số nhà làm sàng dành từ dài dầm (enuresis) cho những người dài dầm mà không có những dị thường lớn về tiết niệu, còn nói chung các trường hợp dài dầm thì dùng từ bed - wetting. Cung phản xạ cùng gai sống kiểm soát duy nhất sự dài ở trẻ nhỏ, do đó dài dầm ở trẻ dưới 2 tuổi là hiện tượng bình thường. Khi hệ thần kinh trưởng thành, sự kiểm soát của vỏ não đối với cung phản xạ làm cho trẻ có thể là dài một cách chủ động ở lứa tuổi 2 tuổi ruồi. Ngay ở lứa tuổi 3 tuổi, dài dầm xảy ra ở 10% số trẻ bình thường có lẽ do sự trưởng thành về cơ chế kiểm soát bàng quang chậm trễ, và thường có

tình chất gia đình.

Mặc dù đa số người dài dầm sẽ khỏi vào lứa tuổi dậy thì, nhưng bất kỳ trẻ nào ở lứa tuổi 3 tuổi bị dài dầm cũng cần phải loại trừ các bệnh thực thể, đặc biệt nhiễm khuẩn đường tiêu, các lỗn thương gay tắc, rối loạn chức năng thần kinh bàng quang, các chứng da niệu gây quá tải cho bàng quang. Những bệnh nhân bị các bệnh thực thể thường dài dầm cả ban đêm lẫn ban ngày, tuy không phải lúc nào cũng vậy. Trong đa số trường hợp dài dầm mà không có lỗn thương rõ ràng, dùng imipramin (75 mg vào lúc đi ngủ) có thể có hiệu quả.

## 41. CÁC DỊCH VÀ CÁC CHẤT DIỆN PHÂN

### NATRI VÀ NƯỚC

#### Y NGHIÊA SINH LÝ (xem chương 218)

Chuyển hóa natri và nước có mối tương tác mật thiết với nhau, cả trong sinh lý lẫn lâm sàng. Hàm lượng natri trong cơ thể phụ thuộc vào cân bằng giữa lượng Na được bài tiết qua thận.

Ở người bình thường, Na mặt ngoài thận là không đáng kể. Na bài tiết ở thận được điều hòa một cách chặt chẽ phù hợp với hàm lượng Na trong chế độ ăn. Trong khoảng 2 đến 4 ngày sau khi ngừng nhận Na sự bài tiết Na niệu giảm xuống tới 5meq/ngày hay ít hơn nữa. Nếu lượng Na trong khẩu phần tăng đột ngột thì sự bài tiết Na tăng lên một cách mâu le và bằng lượng nhận vào trong vài ngày. Như vậy, ở người bình thường hàm lượng Na trong cơ thể hoàn toàn được duy trì một cách ổn định mặc dù sự thu nhận Na rất dao động. Trong giới hạn từ 0 đến 400 meq Na/ngày, lượng Na toàn phần trong cơ thể chỉ thay đổi khoảng 10%.

Sự bài tiết Na ở thận được điều hòa bởi tương tác của nhiều cơ chế kiểm soát. Sự quá tải hoặc thiếu hụt sẽ gây ra những thay đổi tương ứng về khối lượng máu trung tâm. Những thụ thể ở tim nhĩ và các động mạch trung tâm đáp ứng đối với những biến đổi áp suất hoặc luồng máu tại chỗ, báo hiệu mối tương quan khối lượng và dung tích của tuần hoàn trung tâm (effective blood volume = khối lượng máu hiệu dụng). Nếu khối lượng máu hiệu dụng bị giảm sút sẽ gây ra giữ Na, nếu khối lượng tăng lên

sẽ gây ra nhiều yếu tố làm thuận lợi cho việc bài Na niệu. Với sự giảm sút khối lượng (muối), dòng máu qua thận giảm do giảm cung lượng tim, hoạt tính thần kinh giao cảm của thận tăng lên và do hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin. Sự lọc cầu thận có xu hướng giảm sẽ làm giảm lọc Na. Tái hấp thu Na ở ống thận tăng lên. Tái hấp thu Na ở ống luỵ gần bị kích thích bởi sự thay đổi lực Starling (nghĩa là nồng độ protein huyết tương tăng) ở tuần hoàn xung quanh ống thận và bởi các thần kinh giao cảm phản hồi trực tiếp ở đoạn ống luỵ gần. Sự tái hấp thu ở ống luỵ xa được tăng lên bởi aldosteron, chất này được tăng bài tiết do đáp ứng đối với kích thích tuyển thương thận nhờ angiotensin. Sự hành trướng khối lượng sẽ dẫn đến những biến đổi ngược lại trong huyết động ở thận và trong các cơ chế điều hòa khác nhau của sự vận chuyển ống thận. Ngoài ra, một hoặc nhiều hormone bài Na niệu (natriuretic hormones) được bài tiết do đáp ứng với lượng dịch ngoài tế bào tăng lên. Tính chất và vai trò của nó còn chưa được xác định rõ ràng như aldosteron. Những peptid trong tám nhí có thể làm tăng bài tiết Na một cách cấp diện bằng các cơ chế huyết động và ống thận. Có một vài bằng chứng về các hormone bài natri niệu, hormone này làm giảm vận chuyển muối ống thận bằng cách ức chế Na-K adenosin triphosphatase (ATPase). Prostaglandin làm giảm tái hấp thu Na ở đoạn xa của nephron. Rõ ràng là cần phải xác định các cơ chế điều hòa khác nhau phong phú của các cơ chế kiểm soát để ngăn ngừa được các bất thường của bất kỳ một cơ chế đơn độc nào làm biến đổi quá mức điều hòa bài tiết Na. Ví dụ bài tiết aldosteron tăng chỉ đưa đến một sự ứ đọng Na nhất thời và hạn chế. Vì sự tích lũy Na ban đầu sẽ kích thích các yếu tố bài Na niệu như tăng lọc cầu thận và làm giảm tái hấp thu Na ở ống luỵ gần. Hầu hết Na trong cơ thể (trừ 2 đến 5% trong tế bào) ở dịch ngoài tế bào (gần 40% Na toàn phần trong cơ thể ở xương), nhưng phần này không tham gia đáng kể vào các quá trình sinh lý).

Không kể những khác biệt ít ỏi về nồng độ do hiệu quả cân bằng Gibbs-Donnan của protein huyết thanh, các thành phần các chất điện phân của huyết tương và dịch gian bào chủ yếu bằng nhau. Do đó các thành phần điện phân của huyết tương có thể đại diện cho toàn bộ dịch ngoài tế bào.

Khối lượng toàn thể dịch ngoài tế bào chiếm gần

20% trọng lượng cơ thể, trong đó 5% là huyết tương và 15% là dịch gian bào. Như vậy một người nặng 70kg với nồng độ Na huyết tương là 140 meq/l, có hàm lượng Na ở dịch ngoài tế bào là gần 2000 meq. Khối lượng dịch trong tế bào lớn gấp 2 lần dịch ngoài tế bào, nghĩa là gần 40% trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên vì nồng độ Na của dịch trong tế bào dưới 5 meq/l, nên hàm lượng Na toàn phần trong tế bào chỉ có 100-150 meq. Sự phân bố bất đối xứng về Na qua màng tế bào được duy trì nhờ sử dụng phần lớn năng lượng sinh ra từ chuyển hóa tế bào, năng lượng này đòi hỏi để bom Na ra ngoài tế bào chống lại mức chênh điện-hóa của chúng. Tất cả các chất điện phân chính đều được phân bố 1 cách bất đối xứng qua màng tế bào. Các chất điện phân chính của dịch ngoài tế bào là Na, Cl và  $\text{HCO}_3^-$ , của dịch trong tế bào là K, Mg, Ca và các ion hữu cơ bao gồm protein.

Vì muối Na chiếm hơn 90% nồng độ thẩm thấu của dịch ngoài tế bào, nên những biến đổi nồng độ Na huyết tương cũng luôn luôn phản ánh những biến đổi tương ứng nồng độ thẩm thấu của huyết tương, ngoại trừ do tích lũy các chất hòa tan khác trong huyết tương sẽ được đề cập tới sau này. Mặc dù thành phần các chất điện phân của dịch trong và ngoài tế bào khác nhau một cách rõ rệt song chúng luôn luôn cân bằng về mặt thẩm thấu, vì nước đi qua màng tế bào một cách nhanh chóng để làm mất đi sự khác biệt thẩm thấu. Do đó, mặc dù Na bị giữ chủ yếu ở dịch ngoài tế bào, song nồng độ Na trong huyết tương vẫn là một chỉ số không những cho mối tương quan giữa Na và nước trong dịch ngoài tế bào mà còn chỉ mối tương quan giữa các chất hòa tan trong cơ thể và khối lượng nước toàn phần của cơ thể. Một ví dụ là hiệu quả của sự di chuyển Na từ dịch ngoài tế bào và trong tế bào mà không có sự thay đổi các chất hòa tan toàn phần trong cơ thể. Sự di chuyển Na vào trong tế bào không gây ra giảm Na máu, vì nước sẽ được di chuyển cùng Na vào trong tế bào. Mặt khác, một sự giảm tiến phát trong nồng độ các chất hòa tan có hoạt tính thẩm thấu trong tế bào sẽ làm giảm các chất hòa tan toàn phần trong cơ thể, mặc dù không có sự thay đổi Na và nước toàn phần trong cơ thể, tình trạng giảm Na máu xảy ra do sự di chuyển nước từ trong tế bào ra ngoài tế bào.

Một cơ chế rất hữu hiệu bao gồm hạ khẩu nón, tuyển yên thần kinh, và thận điều hòa nồng độ thẩm

thíu huyết tương. Những biến đổi 2% hoặc ít hơn nồng độ thẩm thấu huyết tương có thể được phát hiện nhờ các thụ thể thẩm thấu (osmoreceptors) ở hạch não. Những sự tăng nhẹ thẩm thấu sẽ kích thích bài tiết hormone chống bài niệu (ADH) từ tuyến yên thần kinh, còn giảm sẽ ức chế bài tiết ADH. Nồng độ thẩm thấu bình thường của huyết tương vào khoảng 280-300 mosmol/kg nước, mức độ chính xác được xác định bởi các "thiết bị" (set) thụ thể thẩm thấu ở hạch não trong từng cá thể. Khi ADH bài tiết tối đa, khối lượng nước tiểu khoảng 500ml/ngày và nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ là 800 - 1400 mosmol/kg. Khi không có ADH thì nồng độ thẩm thấu nước tiểu ở mức tối thiểu từ 40 - 80 mosmol/kg và sự bài niệu tối đa đạt tới 15-20l/ngày hoặc hơn. Khả năng của hệ thống thụ thể cảm động này đủ để duy trì nồng độ thẩm thấu huyết tương trong một giới hạn hẹp mặc dù có sự thay đổi lớn nồng độ và khối lượng dịch trong khung phổi.

Sự bài tiết ADH cũng được điều hòa bởi thay đổi khối lượng dịch ngoài tế bào. Nếu bài tiết giảm 10% hoặc hơn sẽ có thể gây ra giải phóng ADH ngay cả khi không có biến đổi độ thẩm thấu của huyết tương. Nếu khối lượng thu nhỏ lại nhiều thì sự kích thích qua khối lượng đối với ADH có thể gác các tín hiệu do thẩm thấu sang một bên và gây ra ứ đọng nước mặn dẫu dịch thể bị pha loãng dần dần. Ngược lại sự hành trường khối lượng dịch ngoài tế bào sẽ ức chế giải phóng ADH ngay cả khi dịch thể là "trường".

Khối lượng Na toàn phần của cơ thể được xác định bởi cơ chế điều hòa Na của thận đã được trình bày trước đây. Tuy vậy, yếu tố quyết định chính của nồng độ Na huyết tương là chuyển hóa nước bón hòa là hàm lượng Na toàn phần trong cơ thể. Nếu lượng Na được ăn quá nhiều, nó sẽ bị giữ lại và chỉ gây tình trạng tăng Na máu nhất thời mà thôi. Lượng nước uống sẽ tăng lên vì khát và lượng dịch vào bị giữ lại vì tăng Na máu (tăng nồng độ thẩm thấu) sẽ kích thích sự bài tiết ADH. Khối lượng ngoài tế bào được hành trường, không phải do tăng Na máu, sẽ là kết quả cuối cùng. Ngược lại nếu hệ thống điều hòa thẩm thấu đang hoạt động bình thường, sự mất 1 số lượng Na vừa phải mà không có nước, sẽ làm giảm thường xuyên nồng độ Na huyết tương. Sự giảm ban đầu này sẽ làm ngừng bài tiết ADH và bài niệu nước sẽ xảy ra sau đó. Chung cục là sự thu nhỏ khối lượng ngoài tế bào, còn nồng độ Na

huyết tương được hồi phục bình thường. Tiếp đó những thay đổi hàm lượng Na toàn phần có xu hướng gây ra những thay đổi khối lượng ngoài tế bào. Trong ý nghĩa này, hàm lượng Na của dịch ngoài tế bào quyết định khối lượng dịch ngoài tế bào. Một khác những biến đổi nồng độ Na huyết tương lại phản ánh sự điều hòa bài tiết nước đã bị biến đổi mà không chỉ thay đổi đơn độc hàm lượng Na toàn phần trong cơ thể mà thôi. Về phương diện lâm sàng, nồng độ Na huyết tương bản thân nó không cho thông tin về số lượng Na hiện có trong cơ thể. Hàm lượng Na toàn phần của cơ thể được xác định bởi khối lượng dịch ngoài tế bào cũng như bởi nồng độ Na của dịch ngoài tế bào. Khối lượng dịch ngoài tế bào thường là yếu tố quyết định vì những thay đổi khối lượng có xu hướng tương đối lầm lình những thay đổi nồng độ Na. Nồng độ Na huyết tương phản ánh tỷ lệ tương đối giữa Na và nước (chính xác hơn, của các chất hòa tan toàn phần trong cơ thể và nước), chứ không phải khối lượng huyết đối Na trong cơ thể. Cả giảm hoặc tăng Na trong máu đều có thể xảy ra khi hàm lượng Na toàn phần của cơ thể giảm, bình thường hoặc tăng.

**CÁC RỐI LOẠM LÂM SÀNG** Thiếu hoặc thừa Na và nước xảy ra trong rất nhiều tình huống lâm sàng. Các biểu hiện của bệnh chính có thể làm lùm các bệnh cảnh lâm sàng của các rối loạn nước và điện giải. Về lý thuyết, các rối loạn chuyển hóa Na và nước có thể được phân thành 4 loại, phản ánh tình trạng thừa hoặc thiếu hụt tiền phát nước hoặc Na. Trong thực tế, những rối loạn riêng biệt như thế thường ít gặp. Tình trạng thừa Na tiền phát sẽ dẫn đến phù, nhưng thường không được xem như 1 rối loạn điện giải, mà là bệnh cảnh của bệnh chính như suy tim, xơ gan, hoặc hội chứng thận hư. Những thiếu hụt Na tiền phát hầu như luôn luôn kèm theo tình trạng kiệt nước, đưa đến 1 hội chứng lâm sàng của mất nước ngoài tế bào. Tình trạng thừa nước đơn thuần hoặc mất cân đối sẽ gây ra giảm Na máu, còn tình trạng mất nước tuyệt đối hoặc tăng đối sẽ dẫn đến tăng Na máu.

Bảng 41.1 trình bày 1 bảng phân loại theo thực hành lâm sàng các rối loạn chuyển hóa nước và Na.

**MẤT KHỐI LƯỢNG DỊCH** Những thiếu hụt phối hợp Na và nước thường gấp hơn là những thiếu hụt riêng rẽ từng thứ.

Mặc dù thuật ngữ *mất nước* (dehydration) thường dùng chỉ các tình trạng thiếu hụt phối hợp song việc

dùng thuật ngữ này thường mơ hồ. Thuật ngữ mất nước cần được dùng để mô tả tình trạng liệt nước tương đối đơn thuần dẫn đến tăng Na máu; thuật ngữ *mất khối lượng dịch* (volume depletion) hoặc 1 số thuật ngữ tương tự được sử dụng cho tình trạng thiếu hụt kết hợp.

**Bệnh sinh:** Như đã ghi nhận trước đây, bản thân việc loại trừ Na khỏi khẩu phần sẽ không gây ra sự thiếu hụt Na khi chức năng thận bình thường, vì sự bài tiết Na nhanh chóng giảm xuống ở mức rất thấp. Do đó việc thiếu hụt Na luôn luôn do mất ngoài thận hoặc do mất qua thận một cách bất thường.

**ĐA DÂY RUỘT:** Nguyên nhân thường gặp nhất của sự mất khối lượng dịch là mất một phần quan trọng dịch tiết của đường dạ dày ruột bình thường 8-10 lít/ngày. Vì dịch tiết chính chứa đựng một số lượng lớn ion  $K^+$ ,  $H^+$  hoặc  $HCO_3^-$ ; nên thiếu hụt khối lượng do mất dịch dạ dày ruột thường phối hợp với thiếu hụt  $K^+$  và tình trạng nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm.

Mất khối lượng dịch quan trọng có thể được gây ra do ù trệ dịch tại 1 đoạn dạ dày ruột bị tắc hoặc tại ổ phúc mạc khi viêm phúc mạc. Sự tái tích lũy nhanh chóng dịch cổ trường sau khi chọc hút có thể gây ra giảm khối lượng máu toàn hoàn.

**Bảng 41.1. Các rối loạn chuyển hóa nước và Na**

- I. Thiếu hụt phối hợp nước và Na (mất khối lượng)
  - A. Mất ngoài thận
    1. Durch dạ dày ruột (nôn, ỉ chảy, hút dịch dạ dày ruột, lỗ rò)
    2. Ù trệ dịch ở ổ bụng (viêm phúc mạc, tái tích tụ nhanh dịch cổ trường)
    3. Qua da (vết mồ hôi, bong)
  - B. Mất qua thận
    1. Bệnh thận (suy thận mạn, bệnh ống thận gây mất muối, giai đoạn da niệu trong suy thận cấp, sau tắc)
    2. Dùng quá nhiều thuốc lợi niệu
    3. Lợi niệu thẩm thấu (dilution niệu do đái đường)
    4. Thiếu hụt corticoid không (bệnh Addison, thiếu aldosterone)

## II. Giảm Na máu

- A. Phối hợp với thiếu hụt khối lượng (xem các nguyên nhân ở trên)
- B. Phối hợp với thừa dịch ngoài tế bào và phổi
- C. Phối hợp với khối lượng dịch ngoài tế bào bình thường hoặc tăng nhẹ (không phổi).
  1. Suy thận cấp và mạn.
  2. Hư biến tạm thời bài tiết nước (do đau, thuốc,anic cảm).
  3. Hội chứng bài tiết không thích đáng hormone kháng lợi niệu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)
  4. Uống quá nhiều
  5. Nội tiết (thiếu hụt glucocorticoid, thiếu natri giáp)
  6. Vô căn ("sick cell syndrome": "hội chứng tế bào bệnh")
- D. Không có tình trạng nhược trương của huyết tương
  1. Thâm thấu (tăng đường huyết, manitol)
  2. Giả tạo (tăng lipid máu, tăng protein máu, nhằm lầm xét nghiệm).

## III. Tăng natri máu

- A. Do mất nước đơn thuần
  1. Ngoài thận
    - a. Da (nâng natri và hình)
    - b. Phổi
  2. Thận.
    - a. Điều thảo nhạt (trung ương và do thận)
    - b. Rối loạn chức năng hạ khứ não
  3. Do mất nước kết hợp mất muối
    1. Ngoài thận: a. mồ hôi
    2. Thận: a. Bài niệu thẩm thấu (dilution niệu, urê)
- C. Do nhận Na vào cơ thể
  - a. Cho quá thừa Na
  - b. Cường năng thượng thận (hội chứng Cushing, cường aldosterone)

DA: Nồng độ Na trong mồ hôi dao động từ 5-50 meq trong 1 lít, nồng độ Na tăng lên cùng với tăng

tiết mồ hôi và khai thải năng lượng thận. Vì mồ hôi luôn luôn là 1 dạng dịch nhược trương, nên mồ hôi sẽ đưa đến mất nước nhiều hơn mất Na. Trong bóng, tổn thương mao mạch có thể đưa đến ú trè (sequestration) một lượng lớn Na và nước trong da bị tổn thương.

**THẬN** Mất Na và nước một cách bất thường qua nước tiểu có thể xảy ra trong bệnh thận cấp tính hoặc mạn tính. Trong giai đoạn bài niệu của *suy thận cấp*, nồng độ Na niệu có xu hướng cao (50 đến 100 meq/l), do đó có thể gây ra thiếu hụt cả Na lẫn nước nghiêm trọng ít khi tồn tại quá vài ngày đầu.

Điều quan trọng là phải phân biệt giữa bài tiết tăng lên (để loại trừ dư thừa Na trong giai đoạn thiếu niệu) với mất Na và nước thực sự do ống thận, sự mất này làm kiệt què khối lượng ngoài tế bào. Chỉ có nguyên nhân sau này mới đòi hỏi điều trị thay thế. Tình trạng mất nước và muối do tổn thương ống thận cũng có thể xảy ra ngay sau khi điều trị tắc đường tiểu niệu kéo dài. Một dấu hiệu niệu sau khi tắc như thế có thể nặng, nhưng nó ít khi kéo dài nhiều ngày hơn các hiện tượng bài tiết tăng.

Các bệnh nhân suy thận mạn có khả năng làm giảm bài tiết Na và nước bị hạn chế khi đáp ứng với tình trạng ăn uống bị giảm. Họ sẽ trở thành thiếu hụt khối lượng nếu ăn uống giảm sút do chán ăn, nôn và buồn nôn, đặc trưng của tình trạng tăng ure huyết hoặc do hưởng dẫn của thay thuốc. Sự thiếu hụt ion có thể phát triển dần dần trong nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Một "vòng hồn quẩn không dứt" ("a self-perpetuating cycle") có thể dẫn đến thiếu hụt khối lượng, mà thiếu hụt này lại có khuynh hướng làm tổn hại chức năng thận. Bệnh thận gây mất muối nặng, nghĩa là cản bằng Na ion khi khẩu phần Na vẫn bình thường, là hiếm gặp. Nó xảy ra ở những bệnh nhân bị các bệnh ống thận - tổ chức kẽ, đặc biệt là bệnh kén tủy thận (medullary cystic disease).

Tình trạng thiếu hụt Na do thận khi chức năng thận bình thường xảy ra trong 3 tình huống làm sảng. Cố lê tình huống hay gặp nhất là thiếu hụt Na do sử dụng liên tục các *thuốc lợi niệu* mạnh cho bệnh nhân sau khi đã hết phì hoặc cho những bệnh nhân mà tình trạng phì của họ bị biến lặp (sequestered) và không có thể huy động được. Ví dụ như điều trị thử những người bị xơ gan cổ trướng có thể gây ra thiếu hụt khối lượng dịch ngoài tế bào nói chung hơn là huy động dịch cổ trường. Tình trạng *lợi niệu*

nhâm thâm hối hảc cũng có thể làm hao hụt Na và nước mặc dù chức năng thận bình thường, 1 thí dụ làm sảng thường gặp nhất là glucose niệu đáng kể trong bệnh đái tháo đường. Dùng các thuốc lợi niệu thâm thâm như manitol là 1 nguyên nhân thường gặp do thay thuốc gây ra. Thiếu hụt khối lượng ở những bệnh nhân dùng chế độ ăn giàu protein qua đường miệng hoặc tĩnh mạch có thể gây ra bài niệu thâm thâm vì ure được sinh ra nhiều bởi chuyển hóa protein. Cuối cùng sự hao hụt Na do thận mà chức năng thận bình thường, xảy ra trong bệnh Addison và thiếu aldosterone do *thiếu hụt corticoid* khoảng.

#### **Bài điểm làm sảng và chẩn đoán**

Nguyên nhân mất khối lượng dịch thường được nghĩ đến qua bệnh sử đưa muối và nước vào cơ thể không thích hợp, cùng với nôn, là chảy hoặc và nhiều mồ hôi, triệu chứng của bệnh đái tháo đường không được theo dõi, hoặc 1 bệnh thận hoặc thường thận. Những phát hiện chủ yếu khi khám thực thể là những phát hiện về mất khối lượng dịch ngoài tế bào và huyết tương. Da và da giảm thường có ở những bệnh nhân bị giảm khối lượng dịch đáng kể, nhưng khó đánh giá ở người già. Về làm sảng có thể xác định bằng cách dùng ngón tay veo da, thấy da chậm trở về bình thường. Nên chọn chỗ da bình thường không có nếp nhăn và độ dày lớp mỡ dưới da ít thay đổi, ví dụ ở vùng trước xương ức, có thể thực hiện nghiệm pháp này. Niêm mạc miệng có thể khô và tiết mồ hôi ở nách giảm. Những dấu hiệu này ít có giá trị chẩn đoán so với dấu hiệu giảm độ chun giãn da. Nếu mất khối lượng dịch vừa, huyết áp thường bình thường khi bệnh nhân nằm, mặc dù có mạch nhanh. Huyết áp do tư thế, tức là từ tối thiểu 5-10mm Hg khi ngồi hoặc đứng, cũng thường gặp. Nếu mất khối lượng dịch lớn hơn thì ngay khi nằm huyết áp cũng giảm và tình trạng sốc thật sự có thể xảy ra.

Bệnh nhân giảm khối lượng vừa hay nặng thường lờ mơ, ngủ gà, yếu mệt, thở đ. Những bệnh nhân như thế thường dài ict, ngay cả khi huyết áp bình thường ở tư thế nằm. Tuy nhiên, sự bài niệu thâm thâm xảy ra như khi tăng đường huyết, có xu hướng ngăn ngừa thiểu niệu, mặc dù khối lượng tuần hoàn giảm.

**XÉT NGHIỆM** Tỷ lệ thể tích huyết cầu và nồng độ protein huyết tương tăng, nhưng những trị số trong giới hạn bình thường có thể lý giải được nếu như biết các trị số trước đó. Nồng độ Na huyết

tương có thể giảm, bình thường hoặc tăng. Hay theo tỷ lệ giữa molarity nước với Na. Nồng độ urê hoặc creatinin huyết tương thường tăng, vì mức lọc cầu thận giảm (tăng nồng độ máu urê thận). Nhưng dù Na niệu có thể có giá trị để phân biệt nguồn gốc mất Na ngoài thận và tại thận; nếu nguyên nhân qua hói bệnh sủ không rõ ràng. Mất ngoài thận, thì nồng độ Na niệu dưới 10 meq/l; nồng độ lớn hơn 20 meq/l nếu thận hoặc tuyến thượng thận bị hư biến.

Tuy nhiên Na niệu về sau có thể giảm xuống thấp dưới mức này, ngay cả ở bệnh nhân mất muối qua thận nếu sự tiêu hao Na trở nên nặng.

**Biểu tri:** Những biểu hiện lâm sàng chính của mất khói lượng dịch là do giảm khói lượng huyết tương và dịch giàn bão. Vì chưa có biện pháp làm sáng thích hợp để đánh giá khói lượng này nên hiệu quả điều trị cần được xác định bằng cách theo dõi các biến đổi lâm sàng như huyết áp, lượng bài niệu và độ chua của nước. Mất nước và Na vừa phải thường có thể điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân uống tăng lên. Mất nước nặng đòi hỏi phải tiêm truyền tĩnh mạch. Dung dịch muối đẳng trương (0.85%) là dịch truyền được chọn cho các bệnh nhân mà nồng độ Na máu gần bình thường. Số lượng dịch truyền có thể được xác định qua hỏi bệnh sủ trước đó và mức độ nặng của các dấu hiệu thực thể của mất nước ngoài tế bào. Những bệnh nhân mất nước trung bình thường cần được bù 2-3 lít dung dịch muối, còn bệnh nhân mất nước nặng đòi hỏi 1 lít lượng lớn hơn. Để điều chỉnh các biến đổi bất thường của các chất điện phân khác có thể thay đổi thành phần dịch truyền, như có thể thay thế một phần dung dịch muối bằng dung dịch bicarbonat cho bệnh nhân mất nước và natrien toàn, hoặc có thể cho thêm kali cho các bệnh nhân bị mất K. Trong việc xác định khói lượng dịch toàn bộ để truyền, cần sinh thêm lượng nước tiếp tục mất. Tuy nhiên không thể tính một cách chính xác khói lượng dịch, cần phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận để tránh quá tải nước và suy tim.

#### GIẢM Natri Huyết

**Sinh lý bệnh:** Giảm Na huyết chứng tỏ dịch thể bị pha loãng do quá thừa nước so với tổng lượng dịch. Giảm Na huyết không tương đương với mất Na. Mất Na chỉ là một trong những tình trạng lâm sàng trong đó giảm Na huyết có thể xảy ra (xem bảng 41-1).

Đa số giảm Na huyết do khả năng pha loãng nước

siêu bị khiếm khuyết. Drip ống bình thường đối với sự pha loãng dịch thể là bài tiết nước để điều chỉnh tình trạng giảm thẩm thấu. Sự bài tiết nước (water diuresis) bình thường đòi hỏi 3 yếu tố: (1) Bài tiết ADH phải bị ức chế. (2) Có dây đùi Na và nước đi sâu chỗ pha loãng của nephron gần lỗ ống quai Henle và ống luân xa. (3) Các phản ứng của nephron cần hoạt động bình thường, tái hấp thu Na trong khi vẫn giữ không thẩm thấu.

Có 3 loại cơ chế này có thể gây ra sự bài tiết nước khiếm khuyết ở các bệnh nhân giảm Na huyết. (1) Bài tiết ADH có thể tiếp tục một cách "không thích hợp" mặc dầu dịch ngoài tế bào nhược tráng, mà bình thường làm ngừng bài tiết hormone này. Điều này có thể do giải phóng ADH không được điều hòa bởi khói u hoặc những kích thích không thẩm thấu đối với sự bài tiết ADH. Những kích thích này bao gồm mất khói lượng dịch và các yếu tố thần kinh như đau và xúc động. (2) Na thiếu hụt có thể đến được chỗ pha loãng để cho phép tạo nên một khói lượng thích hợp mức tiêu pha loãng. Sự cung cấp không thích hợp của dịch ống thận tới đoạn ống luân xa có thể do lượng lọc cầu thận giảm và / hoặc tái hấp thu ở ống luân xa tăng. Ngay cả khi không có ADH, đoạn ống luân xa vẫn không thẩm thấu, một lượng nhỏ nước tiếp tục rò rỉ từ dịch ống thận nhược tráng vào trong phần vỏ đẳng trương và dịch kế du trường ở phần này. Khối lượng dịch rò rỉ trở lại theo cơ chế này trở nên một phần quan trọng của khói lượng nước tiêu pha loãng đã được tạo nên, vì quá trình pha loãng bị ức chế. Cần cung cấp tiếp tục giảm. Do đó nồng độ thẩm thấu nước tiêu dần dần tăng lên. Trong một vài tình huống, cơ chế này có thể gây ra bài tiết nước tiêu urê tráng so với huyết tương, mặc dù không có ADH. (3) Sự vận chuyển Na ở đoạn pha loãng có thể bị khuyết khuyết, hoặc tính thẩm thấu nước có thể quá mức ở đây ngay cả khi không có ADH. Một trong 3 yếu tố này có thể giải thích phần lớn các loại giảm Na huyết được mô tả dưới đây.

**Các loại giảm Natri huyết (Bảng 41-1).** Ở các bệnh nhân mất khói lượng dịch, sự phân bố Na và nước tới đoạn pha loãng của nephron bị giảm vì lọc cầu thận bị giảm, tái hấp thu của ống luân giàn tăng hoặc cả hai. Sự tiết chế ADH được kích thích bởi giảm khói lượng. Những biến đổi này trong chức năng thận và sự bài tiết hormone sẽ hạn chế bài xuất nước trong khi mất khói lượng dịch ngoài tế bào.

Giảm Na huyết bùn thận ít có ý nghĩa lâm sàng trong mất khói lượng dịch. Đặc điểm chính là những đặc điểm của giảm khói lượng dịch ngoài tế bào đã được mô tả ở trên. Giảm nồng độ Na huyết tương quá 10-15 meq/l là hiếm gặp khi không có giảm rõ rệt độ chun giãn da, hạ huyết áp tư thế hoặc tức nằm và tăng urê huyết nhẹ. Việc điều trị cần hướng về điều chỉnh thiếu hụt khói lượng. Bệnh nhân có nồng độ Na huyết tương <125 meq/l, cần cho một ít dung dịch muối ưu trương.

Trong tình trạng phổi như suy tim, xơ gan và bội chứng thận hư, giảm Na huyết xuất hiện một cách nghịch lý do các cơ chế tương tự như các cơ chế gây giảm Na huyết ở các bệnh nhân bị mất khói lượng dịch. Mất khói lượng huyết tương hoặc dịch ngoài tế bào bình thường hoặc tăng ở da sẽ bệnh nhân phổi, song người ta cho rằng khói lượng "hiệu dụng" ("effective volume") bị giảm vì cung lượng tim giảm hoặc ứ trệ nước ở ngoài vòng tuần hoàn trung ương. Khối lượng "hiệu dụng" giảm sẽ đưa đến phần phổi Na và nước tối phần phà lượng của nephron bị giảm, vì lọc cầu thận giảm, tái hấp thu ống lợn gần tăng hoặc cả hai. Sự bài tiết ADH thông qua tác động của khói lượng cũng được phát động trong những điều kiện này. Ở một số bệnh nhân phổi, giảm natri máu thực sự có thể là một cơ chế hỗ trợ (xem phần dưới). Khi phổi làm suýt và mức độ nặng của giảm natri máu, trong một chứng mực nhất định, tương quan với mức độ phổi và độ nặng của bệnh chính. Giảm natri máu thường gặp ở những bệnh nhân trong giai đoạn bệnh tiến triển nặng, trừ phi có sự hạn chế uống nước. Bùn thận giảm natri thường ít có ý nghĩa lâm sàng. Bệnh cảnh nói bậc là bệnh cảnh của bệnh chính. Tuy vậy, giảm natri máu triệu chứng cũng có thể xảy ra, thường gặp nhất là do điều trị thuốc lợi niệu mạnh hoặc do uống hoặc truyền quá nhiều dịch loãng.

Giảm natri máu cùng với phù đáp ứng với việc điều trị hiệu quả bệnh chính. Giảm natri máu vừa phải không tiến triển ở những bệnh nhân phổi thường không gây triệu chứng gì. Cố điều trị nò bằng kiêng uống gây khát và khó chịu mà không cải thiện được tình trạng lâm sàng hoặc kéo dài sự sống. Có thể cần hạn chế uống ở những bệnh nhân bị giảm natri máu nặng và tiến triển nhất là trong khi điều trị bằng thuốc lợi niệu mạnh. Tuy nhiên, hạn chế vừa phải trong khoảng 1000 đến 1500 ml/ngày thường là đủ để tránh giảm natri máu tiến triển. Hạn chế

ở mức nghiêm ngặt hơn chỉ được chỉ định khi việc theo dõi lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu cho phép. Vì người phổi có tổng lượng natri ngoại bào đe thừa nên không được đưa dung dịch muối ưu trương vào cơ thể trừ những trường hợp hiếm gặp có những biểu hiện lâm sàng giảm natri máu cực nặng như hôn mê, co giật đờ hoặc điều trị cấp cứu. Trong những trường hợp như vậy, cần cho furosemid đồng thời để tránh hành trường quá mức khoang ngoại bào. Lọc máu cũng có thể được dùng để điều trị giảm natri máu nặng mà không kèm theo tăng khói lượng ở những bệnh nhân phổi.

Nhiều yếu tố góp phần gây nên hạ natri máu do điều trị bằng thuốc lợi niệu. Mất muối có thể gây ra mất khói lượng tam hàn chế đào thải nước qua các cơ chế đã tả ở trên. Furosemid, acid etacrinic và các thiazid là chế tài hấp thu muối tại đoạn hào hùng của cầu thận và vì vậy hạn chế trực tiếp sự đào thải nước. Các thiazid hình như hay gây hạ natri máu nhất có lẽ do chống ngắn cảm sản xuất nước tiểu nhuận trường, bằng cách ức chế tái hấp thu natri tại ống hào hùng, nhưng không như các thuốc lợi niệu tác động vào quai Henle, các thiazid không hạn chế nồng độ nước tiểu hay giữ nước bằng cách ngắn cảm vận chuyển muối tại quai Henle. Hơn nữa, mất kali do các thuốc lợi niệu cũng góp phần làm hạ natri máu theo những cơ chế chưa được xác định chắc chắn. Hạ natri máu do điều trị bằng thuốc lợi niệu hay gấp nhưng mức độ thường nhẹ. Tuy nhiên, hạ natri máu vừa hoặc nặng cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi niệu đồng thời cũng uống một lượng lớn nước hoặc các dịch nhuận trường khác. Giảm natri máu tiến triển là một biến chứng nặng ở những bệnh nhân mà bệnh chính của họ đã có xu hướng lâm hạ natri máu và liều lượng thuốc lợi niệu cho quá cao. Điều trị hạ natri máu do thuốc lợi niệu gồm hạn chế nước và bồi phụ lượng kali bị thiếu hụt.

Giảm natri máu có thể do bùn xuất nước bị giảm mà không kết hợp với thừa hay thiếu muối thực sự nào cả. Trong trường hợp này có sự tăng khói lượng ngoại bào nhẹ. Vì lượng nước thừa được phân bổ trong cả dịch nội lẫn ngoại bào theo tỷ lệ bình thường của nó nên chỉ một phần ba nước thừa ở lại trong khoang ngoại bào. Các bệnh nhân thiểu natri bị giảm natri máu nếu khói lượng dịch uống hoặc truyền không hạn chế đúng mức. Khả năng đào thải khói lượng bình thường nước tiểu loãng bị giảm dần

trong suy thận mạn tiến triển. Sự điều chỉnh lượng nước uống vào bằng cảm giác khát tránh được giảm natri máu do hỏa hoạn. Tuy vậy, giảm natri máu vẫn bị thúc đẩy do lượng dịch đưa vào tăng lên (ví dụ: nếu bệnh nhân được chỉ định bắt hoặc dùng các dịch).

Vì khả năng điều hòa đảo thải muối cũng bị hạn chế trong suy thận mạn nên ở nhiều bệnh nhân, giảm natri máu kết hợp với phù hoặc mất muối. Ở những bệnh nhân chức năng thận bình thường, sự đảo thải nước có thể bị hạn chế tạm thời do ADH bài tiết ra dưới tác dụng của những kích thích thần kinh như đau hoặc các thuốc gây ngủ. Sau phẫu thuật, các yếu tố này cùng việc uống một lượng lớn dịch có thể gây hạ natri máu. Nguyên nhân giảm natri máu thường rõ ràng qua bệnh cảnh lâm sàng và nem xét kỹ lượng dịch đưa vào cũng như lượng dịch thải ra. Losi giảm natri máu này được điều trị bằng cách hạn chế nước. Chỉ khi có các triệu chứng nặng mới cần truyền dịch muối ưu trương.

Giảm natri máu ở những bệnh nhân bị *hội chứng bài tiết hormone chống bài tiết (ADH) bất hợp lý* mạn tính (SIADH) chủ yếu là do giữ nước nhưng mất natri tiếp tục qua nước tiểu cũng góp phần gây nên tình trạng căn bằng natri bị thiếu hụt nhẹ. Mất natri qua thận có liên quan tới thiểu nước kin đáo vì tình trạng này có thể tránh được bằng hạn chế lượng dịch đưa vào. Các cơ chế mà sự thừa nước ngoài tế bào làm tăng bài xuất natri đã được bàn luận ở phần trên. Về mặt lâm sàng, SIADH được xác định bằng một nhóm các nét đặc trưng đặc điểm: (1) Nồng độ thẩm thấu nước tiểu không bị leding tối đa ngay cả khi có sự giảm natri máu rõ rệt do quá tải nước. (2) Urê và creatinin huyết tương bình thường hoặc thấp chứng tỏ mức lọc cầu thận vẫn bình thường hoặc tăng (sự tan nước tiểu ưu trương là chứng cổ phỏng đoán bài tiết ADH nếu mức lọc cầu thận bình thường). (3) Trong quá trình dịch quá tải (thậm chí là dịch muối) sự giảm natri máu vẫn tăng lên do giữ nước và mất natri qua nước tiểu. Cần ghi nhận rằng mất natri khi thừa khối lượng là không đáng kể hoặc thậm chí không mất ở những bệnh nhân giảm natri máu cực kỳ nặng. (4) Trong khi hạn chế lượng dịch vào, sự giảm natri máu và mất natri qua nước tiểu được sửa chữa. Sự đáp ứng này có giá trị ở một số bệnh nhân mà nguyên nhân giảm natri máu khó phân biệt là do hội chứng bài tiết ADH không phù hợp mạn tính (SIADH) hay

do mất khối lượng nhẹ. Acid uric huyết tương cũng có giá trị để phân biệt nguyên nhân này. Vì sự bài xuất acid uric có xu hướng biến đổi theo khối lượng dịch ngoại bào "hữu hiệu", nên tăng acid uric máu hay gấp trong mất khối lượng, trong khi giảm acid uric máu thường gấp trong hội chứng bài tiết ADH không phù hợp mạn tính.

Hội chứng trên (SIADH) thường thấy ở những bệnh nhân ung thư tế bào to (oat cell carcinoma) ở phổi nhưng cũng đã được mô tả ở những người bị các loại ung thư khác nhau. Ở một số người nói trên, u bài tiết ra ADH hoặc những chất có các hoạt tính sinh học tương tự (xem thêm ở chương 323). Hội chứng trên cũng được thông báo là gấp cả ở những người bị những bệnh khác nhau của *hệ thần kinh trung ương*, kể cả viêm màng não, viêm não, các khối u, chấn thương, tai biến mạch máu não hay tăng porphyrin máu. Người ta cho là trong những trường hợp này ADH được bài tiết để đáp ứng với kích thích trực tiếp lên các cơ quan thụ cảm thẩm thấu vùng hạ khuỷu não. Bên cạnh các u, các bệnh *nhân bản* mảng khác nhau ở phổi cũng có kèm hội chứng SIADH này.

Các tác nhân được lý giải SIADH bao gồm: (1) các thuốc điều trị dài đường dạng uống như chlorpropamide và tolbutamide, (2) các chất chống ung thư và ức chế miễn dịch như vincristine và cyclophosphamide, (3) các thuốc hung thần như haloperidol, thioridazine, carbamazepine và amitriptyline và (4) clofibrate. Các chất này thể hiện sức dụng chống lợi niệu bằng cách tăng hiệu lực hoạt động tại ống thận của một lượng nhỏ ADH hoặc kích thích bài tiết ADH một cách không phù hợp.

Giảm natri máu do SIADH đáp ứng với việc hạn chế lượng dịch vào. Việc hạn chế trong khoảng 1000 ml đến 1200 ml mỗi ngày là vừa. Một số bệnh nhân vẫn có triệu chứng dù đã hạn chế lượng dịch vào có thể được điều trị bằng cách tăng bài xuất nước. Các biện pháp khôi phục đều bằng truyền dịch muối ưu trương ở một số ít bệnh nhân bị giảm natri máu nặng. Dùng furosemid đồng thời có thể tạo thuận lợi cho việc điều trị giảm natri máu ở những người không đáp ứng ngay với dung dịch muối ưu trương đơn thuần.

Giảm natri máu có thể xảy ra trong một số bệnh

nội tiết, nhất là suy thượng thận và suy tuyến giáp trạng. Nhiều yếu tố hình như cũng tham gia vào việc hạn chế đào thải natri ở bệnh nhân bị suy thượng thận. Việc bài tiết không đủ các hormone và thượng thận chuyển hóa khoáng (mineralocorticoid hormones) có thể dẫn đến mất natri kéo theo giảm lọc tại cầu thận và tăng tái hấp thu natri tại ống huyền cận. Hơn nữa, thiếu corticoid chuyển hóa đường (glucocorticoids) làm giảm trực tiếp sự lọc của thận. Vì vậy suy thượng thận sẽ có xu hướng làm giảm việc đưa natri đến những vùng hòa tan. Ngoài ra, thiếu glucocorticoid còn阻止 việc duy trì tính thẩm thấu bình thường đối với nước ở các đoạn hào lỏng phân xa của cầu thận (nephron). Điều này có lẽ là do bài tiết ADH không phù hợp dù rằng thiếu glucocorticoid cũng ảnh hưởng trực tiếp lên tính thẩm thấu của liên bào ống lách xé. Vì những bệnh nhân suy thượng thận có thể có sự kết hợp giữa kèm pha loãng nước tiểu với mất natri nên giảm natri máu trong bệnh Addison đôi khi có thể bị nhầm với SIADH. Thường thường, những xét nghiệm đặc trưng lâm sàng của suy thượng thận khác như tăng kali máu, tăng sắc tố da và hạ đường máu cho phép chẩn đoán đúng bệnh. Tuy vậy các thử nghiệm đặc hiệu về chức năng tuyến thượng thận vẫn cần được chỉ định bắt cử khi nản nghĩ ngờ bệnh này. Giảm natri máu do suy thượng thận được điều trị bằng liệu pháp hormone phù hợp.

Giảm natri máu có thể xảy ra trong những trường hợp suy tuyến giáp vừa phải hoặc nặng. Cả giảm cung cấp dịch từ ống thận đến đoạn hào lỏng lẫn giải phóng thường xuyên ADH sẽ làm hạn chế bài xuất nước trong bệnh này. Chẩn đoán loại hạ natri máu này dựa vào nhận biết các nét đặc trưng lâm sàng của suy giáp trạng và sự đáp ứng với điều trị bằng hormone tuyến giáp.

Thận bình thường có thể bài xuất từ 10 đến 15 lít nước tiểu loãng mỗi ngày. Lượng dịch vào bình thường được điều chỉnh qua cảm giác khát và thói quen, là một phản ứng nhẹ so với khả năng bài xuất tối đa. Thông thường, chứng uống nhiều do thận bình thường có thể nặng tới mức uống nhanh một lượng lớn dịch làm vượt quá khả năng bài xuất bình thường, gây ra hạ natri máu, triệu chứng do hao kiêng dù có chế pha loãng của thận vẫn bình thường. Loại hạ natri máu này được chẩn đoán dựa vào bệnh sử uống một lượng dịch lớn ở bệnh nhân có những dấu hiệu bệnh tâm thần. Vì khả năng bài xuất bình thường nên

trong trường hợp này nước tiểu loãng tối đa. Hạ natri máu do uống nhiều ở người bệnh tâm thần đáp ứng với hạn chế nước. Một số ít bệnh nhân có triệu chứng do hạ natri nặng có thể cần truyền dịch muối suy trường.

Một số bệnh nhân hạ natri máu nhưng không có khuyết tật về đào thải nước. Trong trường hợp này bệnh được gọi là *giảm natri máu vô căn và hội chứng natri bài xuất*. Người ta cho là các tế bào cảm thụ thẩm thấu tại nắp khẩu nôn được "đặt lại" ngẫu nhiên để duy trì một mức thấp nồng độ thẩm thấu có thể như là tình trạng bình thường. Nước tiểu trả nên loãng hay đặc là tùy thuộc lượng natri huyết tương giảm hay tăng nhẹ theo mức "bình thường" mới này ở từng bệnh nhân đặc biệt. Bệnh sinh của hội chứng này mang tính chất suy đoán. Những thay đổi chuyển hóa tế bào có thể dẫn tới giảm nồng độ thẩm thấu tế bào tiên phát. Một khả năng khác, có thể hạ natri máu vô căn là một biến thể của SIADH trong đó có sự kích thích bài tiết ADH không liên quan đến nồng độ thẩm thấu. Khi nồng độ thẩm thấu huyết tương đã giảm đủ, sự ức chế bài tiết ADH có liên quan đến nồng độ thẩm thấu sẽ vượt lên trên những kích thích không liên quan đến nồng độ thẩm thấu. Hạ natri máu vô căn có thể gặp ở nhiều bệnh mạn tính khác nhau như lao phổi, suy tim có động, xơ gan. Loại hạ natri máu này không có triệu chứng; độ chun giãn da, huyết áp, chức năng thận đều bình thường trừ phi bị biến loạn do bệnh tiên phát. Chẩn đoán xác định hạ natri máu tiên phát đòi hỏi phải chứng minh được khả năng pha loãng nước tiểu vẫn bình thường khi đáp ứng với quá tải nước, nồng độ nước tiểu bình thường trong khi mất nước và sự đáp ứng bài xuất natri của thận bình thường đối với quá tải và hạn chế natri. Loại hạ natri máu này không cần phải điều trị.

Hạ natri máu do *nhịp心跳* các chất hòa tan có hoạt tính đậm đặc trong huyết tương là một ngoại lệ riêng biệt đối với quy luật là hạ natri máu có nghĩa là giảm áp lực thẩm thấu huyết tương. Trong loại hạ natri máu này nồng độ thẩm thấu huyết tương tăng. Natri huyết tương bị pha loãng do vận chuyển nước ra ngoài tế bào theo sự chính lệnh thẩm thấu do có thêm các chất hòa tan như glucose hoặc manitol (nồng độ urê cao trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận không gây hạ natri máu vì nồng độ urê bằng nhau giữa hai phia màng tế bào). Chẩn đoán hạ natri máu do tăng các chất hòa tan có hoạt

tình thẩm thấu trong huyết tương thường là rõ ràng qua bệnh sỏi và bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng của bệnh đái tháo đường không được điều trị. Nồng độ natri huyết tương sẽ giảm đi 1,6 meq/lít khi có sự tăng nồng độ glucose 100 mg/100 ml trên mức bình thường. Loại giảm natri máu này cũng phải nghĩ tới nếu khi có tiền sử dùng mannitol nhất là ở những bệnh nhân bị giảm niệu nên không có khả năng bài xuất mannitol ngay. Vì nồng độ thẩm thấu huyết tương tăng nên không gặp bệnh cảnh lâm sàng giảm trương lực trong loại này.

Ở những bệnh nhân tăng lipid máu nặng hoặc rất hiếm là tăng protein máu dù dói, giảm natri máu giả mạo có thể thấy trên xét nghiệm. Khi tăng lipid máu nặng, phần huyết tương này được lấy làm xét nghiệm cũng đều là lipid, là chất không có natri trong thành phần. Loại giảm natri máu này hiếm gặp, trừ phi huyết tương trong như sữa. Ở những bệnh nhân có tăng protein máu dù dói, protein chiếm trên 7% thể tích huyết tương vì vậy làm giảm tỷ lệ dịch lỏng chứa natri trong một đơn vị huyết tương được lấy để xét nghiệm. Trong cả 2 trường hợp trên, giảm natri máu sẽ được phòng xét nghiệm công bố vì nồng độ natri sẽ thấp ở số milisequivalent trong một lit huyết tương. Tuy thế nồng độ natri trong một lit nước huyết tương và nồng độ thẩm thấu huyết tương đều bình thường vì thế loại giảm natri máu này không có ý nghĩa lâm sàng.

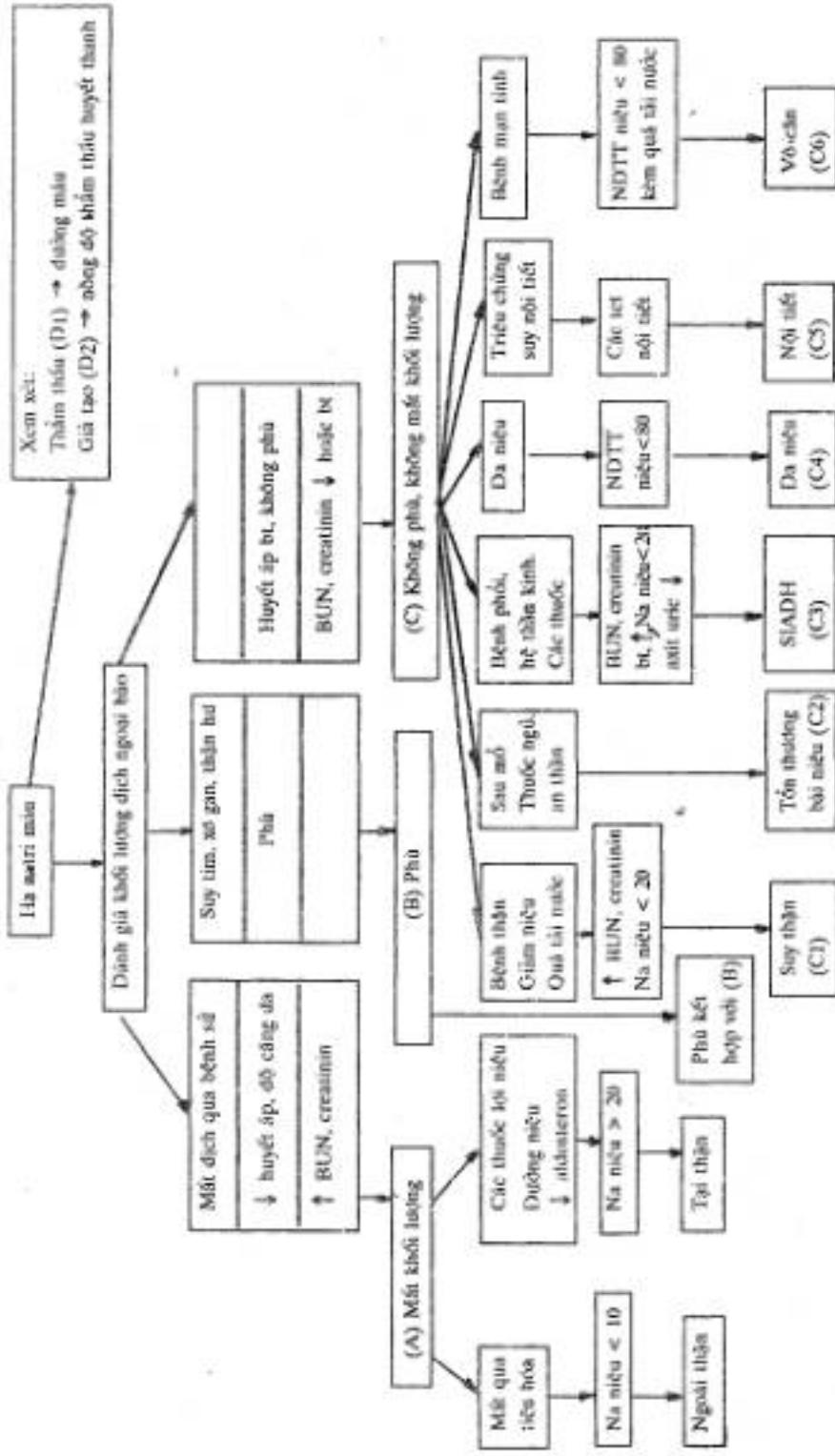
**Chẩn đoán phân biệt** Dù thế giảm natri máu có thể xác định dễ dàng ở hầu hết mọi bệnh nhân nhưng ở một số bệnh nhân, chẩn đoán chính xác tình trạng này có thể khó khăn. Trong một thực thể bệnh đặc hiệu có thể gặp hai hoặc nhiều thế giảm natri máu. Ví dụ ở bệnh nhân bị xơ gan, giảm natri máu thường đi kèm với phù hoặc do đang quá nhiều thuốc lợi niệu nhưng cũng có thể gặp chính giảm natri máu vô căn trong bệnh này. Hơn nữa, ngay các thế giảm natri máu hiện nay cũng có thể là giả tạo hoặc không chính xác một khi sinh lý bệnh học của chúng được hiểu biết dày dì hơn và các thử nghiệm chẩn đoán đặc hiệu như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) phát hiện AIIII được áp dụng rộng rãi. Dù có những hạn chế này, cách phản ứng nêu trên cũng là một bộ khung có ích cho chẩn đoán và điều trị.

Hình 41.1 là một biểu đồ thứ tự chỉ ra những bước chủ yếu khi xác định nguyên nhân giảm natri máu. Trước hết hãy đánh giá khối lượng dịch ngoại bào

(ECF). Bệnh sỏi và thăm khám thực thể thường là đủ để xác định xem giảm natri máu kết hợp với khối lượng dịch ngoại bào tăng, giảm hay bình thường. Ở một số bệnh nhân, sự mất khối lượng vừa phải có thể không dễ dàng tách biệt được với tình trạng bình ổn thể tích (normovolemia) qua khám lâm sàng. Khi đó, có thể thấy rõ ích lợi của việc do nồng độ natri urê máu (BUN) và nồng độ creatinin huyết tương. Creatinin huyết tương và đặc biệt là nồng độ urê máu có xu hướng bị tăng lên khi tình trạng giảm natri máu có kèm mất khối lượng và bình thường hoặc giảm khi khối lượng dịch ngoại bào bình thường hoặc tăng như trong SIADH. Các thế giảm natri máu bình ổn khối lượng khác nhau có thể nhận biết được qua việc xem xét kỹ những xét đặc trưng trong bệnh sỏi như có các bệnh phối hợp, điều trị thuốc và lượng dịch vào. Tuy nhiên, các xét nghiệm như do nồng độ cortisol huyết thanh có thể là cần thiết để khẳng định chẩn đoán.

Việc do nồng độ natri hay nồng độ thẩm thấu nước tiểu là công việc thường quy. Nồng độ natri niệu thấp (dưới 10 meq/l) khi giảm natri máu có kèm phù hoặc kèm mất khối lượng do nguyên nhân ngoài thận. Nồng độ natri niệu quá 20 meq/l khi giảm natri máu do mất nước qua thận hoặc suy thận có ứ nước. Trong SIADH, nồng độ natri niệu thường vượt quá 20 meq/l trừ phi hạn chế nước. Vì cơ chế của đa số các thế giảm natri máu là hư biến sự đào thải nước nên việc đo nồng độ thẩm thấu niệu thường không có giá trị. Chỉ trong tình trạng giảm natri máu do uống quá nhiều hoặc trong giảm natri máu vô căn mới mang gấp một nước tiểu pha loãng tối đa. Với những nguyên nhân khác, nồng độ thẩm thấu niệu vượt quá 150 mosmol/kg nước và nước tiểu thường là ưu trwang so với huyết tương.

**Biểu hiện lâm sàng** Rối loạn chức năng thận kèm là biểu hiện lâm sàng chủ yếu của hạ natri máu. Do nước di chuyển vào trong tế bào nên dẫn đến tăng phì tế bào não. Độ nặng của các triệu chứng liên quan với cả mức độ hạ natri máu và tốc độ của nó khi hạ natri máu mạn tính, mức độ phù nề do bởi cả sự giảm áp lực thẩm thấu dịch cơ thể nào sẽ giảm bởi vì chất hòa tan phòn kim là kali clorua, trong tế bào cũng bị mất. Bệnh nhân có thể đỡ đần, mệt mỏi, thở nhanh hoặc hôn mê. Nếu hạ natri máu xảy ra nhanh chóng, các dấu hiệu tăng tinh kích thích như vận động, kích thích hoặc co giật có thể gặp. Hạ natri máu là gây triệu chứng lâm sàng



Hình 41.1. Biểu đồ để thử để chẩn đoán phân biệt nguyên nhân hạ mòn máu. Các mức độ (A, B, C, D) và các düzey (C1-6) era trong bảng 41.1.

khi nồng độ natri huyết tương trên 125 meq/l dù là đối khi các triệu chứng có thể xuất hiện ở nồng độ cao hơn nếu tốc độ giảm nồng độ natri xảy ra nhanh chóng.

**Điều trị** Điều trị hợp lý các thay đổi natri máu khác nhau đã được nêu rõ. Bản thân hạ natri máu thường ít có ý nghĩa và không đòi hỏi điều trị đặc hiệu. Nếu tăng, giảm natri máu có triệu chứng, đòi hỏi điều trị bằng đường tĩnh mạch. Lượng natri đưa vào được tính toán bằng cách nhân con số thiểu hụt của nồng độ natri huyết tương (tính bằng milliequivalent/l) với tổng lượng nước trong cơ thể (khoảng 50 đến 60% trọng lượng cơ thể). Dù natri đưa vào sẽ ở lại trong khoang ngoại bào, tác dụng thẩm thấu của dịch muối suy yếu sẽ làm nước chuyển dịch ra khỏi tế bào. Lượng natri cần thiết để nồng độ natri huyết tương lên khoảng 125-130 meq/l cần được tính đủ và truyền trong nhiều giờ. Các triệu chứng, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đặc biệt các dấu hiệu ứ urê tuần hoàn phải được đánh giá cẩn thận suốt trong khi truyền. Có thể cho furosemid nếu có sự quá tải nước ngay từ đầu hoặc xảy ra trong quá trình truyền. Nếu có chỉ định, sự điều trị hoàn chỉnh hạ natri máu được tiến hành tối nhất, dù là chậm hơn, bằng cách uống hoặc bỏ sang natri bằng đường uống nếu có thể được. Một số nghiên cứu, dù còn chưa hoàn toàn thống nhất, đã nêu lên khả năng là nếu sún chân nhanh và toàn bộ hạ natri máu thì có thể gây thương tổn thần kinh (niêu myelin cầu trung tâm).

### TĂNG NATHI MÁU

**Sinh lý bệnh học** Tăng natri máu là do thiếu hụt nước tương đối so với tổng lượng natri hoặc chất hòa tan trong cơ thể. Không có ngoại lệ, tăng natri máu chứng tỏ rằng dịch cơ thể bị ứ urê trường. Bệnh thường ra nếu tăng rất nhẹ trường lực máu đều kích thích cả khát lẫn giải phóng ADH. Dù là giữ nước tại thận nhờ ADH cũng giúp suds chữa tăng natri máu nhưng hình như khát là cơ chế bảo vệ chủ yếu. Tăng natri máu thường nhẹ ở những người bị đái nhạt do thiếu ADH và có thể dài trên 15 lit nước tiểu mỗi ngày. Khi kích thích uống vào để đủ cân bằng ngay cả khi mất nhiều nước hơn thế nữa. Tăng natri máu nặng kéo dài chỉ xảy ra ở những người không thể đáp ứng với khát bằng uống nước tự chủ, có nghĩa là ở trẻ em nhỏ hay những bệnh nhân tinh thần u ám. Ở những người này, sự mất dịch丢失 nặng dẫn làm tăng nồng độ thẩm thấu dịch cơ thể.

Mất nước lọc đầu ở khoang ngoại bào nhưng nhanh chóng chuyển thành mất nước toàn bộ. Tăng trưởng lực dịch ngoại bào làm nước trong tế bào chuyển dịch ra khoang ngoại bào. Thực ra khoảng 2/3 thiểu hụt nước đơn thuần xảy ra do mất dịch nội bào. Vì vậy, mất khối lượng khoang ngoại bào xảy ra ở những bệnh nhân bị thiếu nước đơn thuần tương đối chỉ góp phần sự thiếu hụt này quá nặng. Những nét đặc trưng lâm sàng chủ yếu là do giảm khối lượng nội bào, đặc biệt là kiết nước tế bào của hệ thần kinh trung ương. Tế bào não hình như thích nghi với tăng nồng độ thẩm thấu mạn tính bằng cách tăng tích lũy chất hòa tan nội bào. Khi hiện tượng tăng nồng độ thẩm thấu được nhanh chóng sửa chữa, chất hòa tan tích lũy nhiều trong tế bào sẽ thúc đẩy nhanh sự phâp náo thậm chí ngay cả khi nồng độ thẩm thấu huyết tương bình thường hoặc tăng nhẹ. Các cơ chế này có thể giải thích cho thực tế là sự sửa chữa nhanh tính suy trường đối khi gây thương tổn chức năng thần kinh trung ương. Việc xác định các chất hòa tan quá mức trong não không chắc chắn vì sự tích lũy các chất điện giải chỉ mới giải thích cho một phần sự đe dọa này.

**Bệnh sinh** (Bảng 41-1). Phân loại tăng natri máu như là do mất nước đơn thuần: do thiếu hụt nước kết hợp nhưng tương ứng với thiểu hụt natri hoặc do ứ muối là cách phân loại có tác dụng cho mục đích lâm sàng. Thiếu nước đơn thuần có thể do mất qua thận hoặc mất ngoài thận mà không được thấy rõ. Mất nước vô hình qua da và phổi có thể tối thiểu lít mỗi ngày đặc biệt khi sút, thở nhanh hoặc hóng nóng. Mất nước qua thận có thể gây tăng natri máu trong dài hạn. Bệnh nhân bị đái nhạt nhưng tình狀 thường tự duy trì dịch cơ thể bình thường hoặc chỉ ưu trương nhẹ, dù là lượng nước mất qua thận rất lớn bằng cách tăng lượng dịch vào phù hợp. Tuy vậy, đái nhạt có thể xảy ra cấp tính sau chấn thương sút nôn hoặc sau các thủ thuật ngoại khoa thần kinh. Đối với những bệnh nhân này, hết sức chú ý bởi phu nước mất qua nước tiểu là bắt buộc để tránh tăng natri máu nặng. Điều chỉnh bằng ADH vì cảm giác khát không hoàn hảo xảy ra ở một số rất ít bệnh nhân bị rối loạn vùng họ khát nôn và cắn (tăng natri máu tiền phát) hay do những nguyên nhân đặc hiệu như ung thư, các khối u hạt, tai biến mạch máu não.

Mất nước gây tăng natri máu thường kèm với thiểu hụt natri. Ở những bệnh nhân này có thể thấy cả

biểu hiện lâm sàng của mất khói lượng ngoại bào lẫn tăng natri máu mức dù một trong hai loại có thể trội hơn loại kia. Mất muối và nước ngoài thận như ra quá nhiều mồ hôi và mất nước qua thận do bài niệu thẩm thấu là những nguyên nhân chủ yếu của loại tăng natri máu này. Vì mồ hôi như thường nên tăng natri máu có thể xảy ra nếu bệnh nhân bị ra quá nhiều mồ hôi nhưng không uống được. Trong trường hợp bài niệu thẩm thấu, nồng độ natri niệu thấp hơn nồng độ trong huyết tương vì thế để xảy ra tăng natri máu. Tăng natri máu trong bài niệu do uré, có thể xảy ra khi bệnh nhân không thể tiêu khát, được cho ăn một chế độ giàu protein. Ví dụ những bệnh nhân bị tai biến mạch não không thể nuốt được hoặc những bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh. Trong hội chứng hôn mê dài thảo đường không tăng thể cetonic có tăng áp lực thẩm thấu, tăng áp lực thẩm thấu các dịch có thể dù đôi là do kết hợp giữa tăng đường máu và tăng natri máu tương đối hoặc tuyệt đối. Tăng natri máu là hậu quả của bài niệu thẩm thấu dù do glucose ở những bệnh nhân không thể uống được dịch. Vì tăng đường máu làm hạ natri máu do gây dịch chuyển nước ra ngoài tế bào, nên sự có mặt của tăng natri máu trong tình trạng tăng đường máu dù do chúng tôi là tổng lượng nước có thể bị mất rất nhiều.

ít gấp hơn, tăng natri máu có thể do thải natri tuyệt đối hơn là do mất nước. Ví dụ tăng natri máu do cho nhâm muối thay vì đường trong khi nấu món ăn cho trẻ nhỏ hoặc truyền một lượng kali natri clorua hoặc bicarbonat dù thường cho những bệnh nhân là người lớn nhưng hôn mê nên không thể uống được. Nguyên nhân tăng natri máu nhẹ nhưng thường gặp ở những người bị tăng năng tuyến thượng thận chưa rõ. Có thể là kích thích tăng tái hấp thu natri tại ống thận dưới tác dụng của corticoid thường thận làm khởi phát tăng natri máu rồi sự tăng khói lượng làm nâng ngưỡng giải phóng ADH lên. Chết hiến được tại sao trong trường hợp này có thể khác lại không duy trì được nồng độ natri máu bình thường của các dịch cơ thể.

**Điều trị lâm sàng và chẩn đoán.** Các biểu hiện chính của tăng natri máu gặp ở hệ thần kinh trung ương. Lá lắc và những dấu hiệu khác của hệ biến trạng thái thần kinh, tăng tinh kích thích hệ thần kinh cơ như co quắp hoặc co giật, u ám, đờ đẫn hoặc hôn mê đều có thể gặp. Mức độ nặng của các triệu chứng phụ thuộc mức độ tăng nồng độ

thẩm thấu. Các triệu chứng đều giống nhau trong cả tăng natri máu và tăng đường máu nghiêm trọng. Các triệu chứng thần kinh có lẽ do mất nước tế bào não. Biểu hiện lâm sàng của tăng natri máu cấp tính rõ rệt hơn tăng natri máu phải triển chậm. Tăng áp lực thẩm thấu nặng có thể gây ra những ổ chưng thần kinh không hồi phục. Có lẽ là do hậu quả thương tổn mạch máu như huyết khối (thrombosis) xoang tĩnh mạch hoặc do xuất huyết vì các mạch máu vỡ khi não bị co lại. Tỷ lệ tử vong cao gấp 3 những trường hợp tăng áp lực thẩm thấu nặng, đặc biệt ở trẻ em và người già.

Ở những bệnh nhân thiếu nước đơn thuần, các dấu hiệu mất khói lượng ngoại bào rất kín đáo và chỉ có 1/3 thiếu hụt do dịch ngoại bào sinh ra. Như đã thấy, sự thiếu hụt kết hợp là phổ biến, đặc biệt ở những người ra nhiều mồ hôi hoặc dùng lợi niệu thẩm thấu. Ở những người này dấu hiệu và triệu chứng mất khói lượng có thể che lấp cả những biểu hiện tăng natri máu.

Nguyên nhân tăng natri máu thường có thể đoán nhận được qua bệnh sử khi do mất nước ngoại tế bào, lợi niệu thẩm thấu hoặc thừa natri. Trong các trường hợp này nước tiểu ưu trương hơn huyết tương. Chẩn đoán phân biệt dài nhất do tuyển yên với dài nhất do thận trong đó khả năng có đặc nước tiểu bị suy yếu, được bàn luận trong chương 323.

**Điều trị** Bản thân tăng natri máu được chữa bằng cách uống nước hoặc truyền tĩnh mạch dung dịch deserton 5%. Tinh toán nhu cầu nước phải dựa trên tổng lượng nước toàn thân vì nước bị thiếu hụt được lấy từ cả dịch nội và ngoại bào và cả hai khoang đều phải có dày dặn nước. Ví dụ một người nặng 70 kg đang có nồng độ natri huyết tương là 160 meq/l cần phải hạ xuống mức 140 meq/l. Lượng nước toàn thân được đánh giá là 60% của 70 kg tức là 42 lít. Để làm hạ natri huyết tương, kích lượng này phải được tăng tối 160/140 x 42 = 48 lít. Vậy cần lượng nước bằng đường 6 lít (= 48 - 12). Tăng natri máu cần được chữa từ từ, không quá một nửa lượng nước thiếu hụt cần được bồi phosta trong 12 đến 24 giờ đầu. Như đã nêu trên, chữa nhanh tĩnh mạc trường có thể làm cho chất nồng thẩm thấu trung ương bị thương tổn. Những bệnh nhân có cả thiếu natri kèm theo, cần truyền dung dịch muối. Nếu triệu chứng lâm sàng nổi bật là sự mất khói lượng dịch ngoại bào có suy tuần hoàn, phải điều trị bằng dung dịch muối 9%adđe hồi phục ngay khói lượng ngoại bào.

Nếu biểu hiện thần kinh lú chính do suy trường nồng độ kali bắt đầu tăng lên do tăng áp lực thẩm thấu, thiếu hụt natri thường kèm theo bài tiết thẩm thấu do glucose trước. Ưu trương huyết tăng do tăng kali lân glucose máu. Điều trị gồm dung dịch muối clorid đường (9% $\text{NaCl}$ ) để hồi phục khối lượng ngoại bào và insulin để làm giảm glucose máu và vì thế chia một phần ra đường. Về sau dung dịch muối nhạt đường (4.5% $\text{NaCl}$ ) được dùng để điều trị nếu thiếu hụt muối và nước vẫn còn tồn tại và có thể đưa nồng độ natri huyết tương trở về bình thường.

#### KALI

**Sự nghiệp sinh học:** Kali là cation chủ yếu trong tế bào. Sự vận chuyển tích cực thông qua bê thistogram  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  - men ATPaza bị kích thích, trong màng tế bào duy trì một nồng độ trong tế bào khoảng 160 meq/l, gấp 40 lần nồng độ trong dịch ngoại bào. Trừ 2% nằm ngoài tế bào, còn lại toàn bộ 2500 đến 3000 meq kali trong cơ thể là ở trong tế bào. Vì kali là thành phần chủ yếu của toàn bộ chất hóa tan nội bào, nó đóng vai trò chủ yếu xác định khối lượng tế bào và áp lực thẩm thấu dịch cơ thể. Ngoài ra, kali còn là một đồng yếu tố (cofactor) quan trọng của một số quá trình chuyển hóa. Kali ngoại bào, dù chỉ là một phần nhỏ trong tổng số nhưng ảnh hưởng rất lớn đến chức năng thần kinh cơ. Tỷ lệ nồng độ kali nội bào / kali ngoại bào là yếu tố chủ yếu xác định thể năng mảng tại các tổ chức bị kích thích. Vì nồng độ kali ngoại bào thấp nên một thay đổi nhỏ nồng độ này cũng đã làm biến đổi mạnh mẽ tỷ lệ nói trên và ngược lại, chỉ thay đổi nồng độ kali nội bào nhiều mới làm ảnh hưởng đến tỷ lệ này một cách đáng kể. Những mối liên quan này có những hệ quả thực tế. Ví dụ tác dụng đặc do tăng kali máu có thể được giảm bởi bằng cách tạo ra sự di chuyển kali từ dịch ngoại bào vào trong tế bào.

Mối liên quan giữa kali huyết tương và kali nội bào phức tạp và bị ảnh hưởng do nhiều yếu tố, kể cả cân bằng kiềm - toan. Tình trạng toan có xu hướng làm dịch chuyển kali ra ngoài tế bào còn kiềm máu sẽ tạo thuận lợi cho sự di chuyển kali từ dịch ngoại bào vào trong tế bào. Sự liên quan giữa pH máu và kali huyết tương là phức tạp và bị ảnh hưởng do nhiều yếu tố kể cả thể toan máu, thời gian hd biến thẳng hàng toan kiềm và sự thay đổi của chính bản

thần bicarbonat huyết tương. Nói chung, kali huyết tương thay đổi trong toàn bộ hấp ứ hơn trong toàn chuyển hóa và khi kiểm soát ít hơn khi toan máu. Trong khi không thể tiên đoán được mức độ thay đổi nồng độ kali huyết tương chỉ nhờ vào pH đơn thuần thì một bệnh nhân có kali huyết tương bình thường sẽ trở nên bị tăng kali máu nếu trong tình trạng toàn máu và sẽ bị giảm kali máu nếu trong tình trạng kiềm máu. Các hormone cũng ảnh hưởng tới sự phân bố của kali trong tế bào và dịch ngoại bào. Insulin, các catecholamin có hoạt tính giải phóng adrenalin beta và có thể là cả aldosteron nữa thúc đẩy sự di chuyển kali vào trong tế bào. Các hormone này hình như là những phần quan trọng của cơ chế vận chuyển lượng kali quá tải ra khỏi huyết tương. Ngược lại, các chất đối kháng có hoạt tính giải phóng adrenalin alpha làm thường tồn sự tiếp nhận kali vào trong tế bào.

Trong khi mất kali, kali huyết tương ban đầu giảm 1 meq/l khi mất đi 100 đến 200 meq. Tuy vậy, khi nồng độ kali huyết tương chỉ còn 2 meq/l thì nồng độ kali huyết tương sẽ giảm chậm hơn ban đầu. Vì vậy nồng độ kali huyết tương trong giới hạn từ 2 đến 3.5 meq/l là chỉ số chính xác một cách hợp lý cho mức độ mất kali, nhưng khi nồng độ kali huyết tương dưới 2 meq/l thì có thể phản ánh môi giới hạn thiếu hụt rất rộng, từ mất vừa phải đến mất nhiều. Nồng độ trong huyết tương tăng khoảng 1meq/l sau khi đưa nhanh 100 đến 200meq kali vào. Khi già và khối lượng dịch ngoại bào là 15 lít, người ta nghĩ là chỉ cần 150meq để nâng kali huyết tương lên 16meq/l. Như vậy chúng ta rằng phần lớn kali đã nhanh chóng di vào trong tế bào sau khi được đưa vào. Sự bài xuất qua thận cũng tăng ngay. Dùng chế độ ăn có hàm lượng kali cao lâu ngày sẽ làm tăng cả việc giữ ion kali tại tổ chức lân đao thận qua thận. Cơ chế thích nghi này chưa rõ. Tăng kali máu tồn tại lâu ứ khi do ăn vào quá mức vì các cơ chế này thường hoạt động hữu hiệu. Vận chuyển nội bào và bài xuất qua thận bị hư biến là những nguyên nhân thường gặp gây tăng kali máu.

Trong số 50 đến 150meq kali ăn vào hàng ngày thông thường, phần chủ yếu sẽ được bài xuất vào nước tiểu. Bình thường ra, mỗi kali và phân chỉ chứa 5meq kali mỗi ngày. Như đã thấy, thận đáp ứng với thay đổi cấp hay mạn tính của lượng kali đưa vào bằng cách thay đổi mức độ bài xuất tương ứng. Kali thừa bị bài xuất ngay. Khoảng 1/2 lượng quá tải được

đào thải vào nước tiểu trong vòng 12 giờ. Díp ứng của thận khi mất kali diễn ra chậm chạp hơn. Việc bài xuất không giảm được đến mức tối thiểu trước 7 đến 14 ngày. Trong giai đoạn này, thiếu khoảng 200mEq có thể xảy ra ở người có chế độ ăn thiếu kali. Cơ chế thận bài xuất kali là cơ chế phức tạp. Kali trong nước tiểu được bài tiết tại ống luân xa và ống gấp. Kali lọc ra hầu như được tái hấp thu toàn bộ tại các đoạn gần hơn. Sự bài tiết kali hình như được xác định do nồng độ của chúng tại các tế bào ống thận và do mức chênh điện hóa học tạo thuận lợi khuếch tán các ion này vào dịch ống thận. Bài xuất thực sự là kết quả của sự bài tiết và tái hấp thu đồng thời tại các đoạn xa. Trong số những yếu tố ảnh hưởng có bùn lèn hệ thống phúc tạp này có aldosteron, tốc độ lưu lượng dịch tại ống luân xa, thẳng bằng toàn - kiềm và những yếu tố làm biến đổi tính mang điện tích him của ống luân xa. Aldosteron kích thích sự bài tiết kali. Vì vậy tăng kali máu làm tăng đào thải kali bằng hai cơ chế: kích thích thượng thận tiết nhiều aldosterone và tăng trực tiếp khả năng bài tiết của thận có thể là thông qua việc tăng nồng độ kali tại tế bào ống thận. Việc bài tiết kali tại ống luân xa phụ thuộc vào lưu lượng. Tăng lượng dịch ống thận đến phần xa tạo thuận tiện cho sự đào thải kali. Ví dụ các thuốc lợi niệu tác dụng tại quai Hensle làm tăng lượng dịch đến phần xa nên tăng đào thải kali, nhất là ở những bệnh nhân phì và cường aldosteron thứ phát. Kém máu làm tăng và toàn máu làm giảm bài tiết kali của thận, sự thế này có lẽ do những thay đổi tương ứng của kali ở bào ống thận. Nếu các muối natri của các anion không tái hấp thu được đến đoạn xa của thận như các chất bicarbonat dù hoặc carbemilin tăng lên thì thế năng điện tích âm của ống thận sẽ tăng khi natri được tái hấp thu. Tăng chênh lệch điện tích sẽ thúc đẩy bài xuất kali.

### MẤT KALI VÀ TÌNH TRẠNG GIẢM KALI MÁU

**Bệnh sinh** Các nguyên nhân chủ yếu làm mất kali được nêu lên trong bảng 41-2. Như đã biết, sự đào thải kali qua thận giảm từ từ ở những người có chế độ ăn thiếu kali. Thiếu kali đáng kể có thể xảy ra trong suốt 10 đến 14 ngày trước khi đạt được cân bằng. Do vậy ngược với natri, mất kali vừa phải có thể chỉ do *liver* được đưa vào cơ thể mà thôi. Thiếu kali thường gặp trong các bệnh đường tiêu hóa có các biểu hiện chủ yếu là nôn, ỉ chảy hoặc mất dịch tiêu hóa. Ỉ chảy có thể gây mất lượng lớn kali vì

nồng độ kali trong phân lỏng là 40 đến 60mEq/l. Mất dịch vị do nôn hoặc hắt dạ dày cũng là một nguyên nhân phổ biến làm mất kali. Nồng độ kali dịch vị là 5 đến 10mEq/l nên mất dịch vị trực tiếp chỉ góp phần nhỏ vào cân bằng âm của kali. Thiếu kali chủ yếu là do tăng bài xuất qua thận. Bài xuất kali ở thận bình thường bị kích thích do ba cơ chế. Mất acid dịch vị dẫn đến *kidney* chuyển hóa làm tăng nồng độ kali trong tế bào ống thận. Nồng độ bicarbonat huyết tương cao cũng làm tăng vận chuyển bicarbonat và dịch đến cầu thận xa. Cuối cùng, cường aldosteron thứ phát do giảm khối lượng dịch ngoại bào kết hợp cũng có thể đóng vai trò duy trì bài xuất kali ở mức cao dù kali đã bị mất nhiều.

Tất cả các thuốc lợi niệu phổ biến, trừ spiro lactam, triamteren và amilorid, đều thúc đẩy bài xuất kali. Ở những bệnh nhân phì có cường aldosteron tiền phát, các thuốc này thường làm giảm kali máu và làm mất kali. Dù giảm kali máu cũng xảy ra ở những người dùng nhiều thuốc lợi niệu điều trị cao huyết áp nhưng mất kali thường nhẹ nếu chế độ ăn có đủ kali và không có những yếu tố khác kích thích bài xuất kali. Bài xuất kali còn tăng trong quá trình *liver* *decompensation*. Cơ chế này dẫn đến mất kali ở những người dài đường bị toàn máu do tăng thể zetonic mà lợi niệu thẩm thấu ở họ là do tăng đường niệu và tăng bài xuất các cation acid zetonic. Tuy vậy mất kali có thể bị che lấp do hiện tượng dịch chuyển kali từ tổ chức vào máu và tình trạng toàn máu do dài đường. Không nhận biết được tình trạng mất kali có thể dẫn đến tình trạng cơ tim nhiễm độc nặng do hạ kali máu đặc ngọt khi điều trị hết toàn máu bằng insulin và các chất kiềm hóa. Ở một bệnh nhân toàn máu nồng độ kali huyết tương bình thường làm ta nghĩ là có tình trạng giảm kali.

Mất kali qua nước tiểu thường là do hoạt động quá mức của corticoid chuyển hóa khoáng làm giảm kali máu là nét đặc trưng của cường aldosteron tiền phát nhưng có thể rất nhẹ ở những bệnh nhân được hạn chế lượng natri đưa vào. Cường aldosteron thứ phát làm phong phi kali qua thận và ghy hạ kali máu ở các bệnh nhân tăng huyết áp ác tính, có hội chứng Bartier và u thận chế tiết renin. Các thuốc chữa một phức hợp có hoạt tính corticoid chuyển hóa khoáng nên những bệnh nhân dùng nhiều thuốc này có thể bị hạ kali máu. Nồng độ corticoid chuyển hóa đường cao quá cũng kích thích bài tiết kali (và cả hydro) qua thận dẫn đến giảm kali máu và kiềm máu ở

những bệnh nhân bị *hội chứng Cushing* và những bệnh nhân được điều trị bằng corticoid.

#### Bảng 41-2. Các nguyên nhân mất kali và hạ kali máu.

##### I. Đường tiêu hóa

- A. Chế độ ăn thiếu kali
- B. Rối loạn tiêu hóa (nôn, ợ chảy, ợ mao, rõ, mở thông niệu quản- đại tràng xích ma).

##### II. Đường thận

- A. Kiểm chuyển kali
- B. Các thuốc lợi niệu, bài niệu thẩm thấu
- C. Tác dụng thải quả của các corticoid chuyển hóa khoáng
  - 1. Cường aldosteron tiền phổi
  - 2. Cường aldosteron thứ phát (kể cả tăng huyết áp ác tính, hội chứng Bartter, u tế bào cận tiểu cầu)
  - 3. Dùng nhiều cam thảo (licorice)
  - 4. Thuốc corticoid chuyển hóa đường (hội chứng Cushing, các corticoid ngoài đưa vào, sản xuất ACTH lạc chỗ)

##### D. Các bệnh ống thận

- 1. Toan máu do ống thận
- 2. Bệnh bạch cầu cấp (leukemia)
- 3. Hội chứng Liddle
- 4. Các kháng sinh

##### E. Mất magie

##### III. Hạ kali máu do dịch chuyển vào trong tế bào (không mất)

- A. Liệt cơ tim chu kỳ có kèm hạ kali máu
- B. Tác dụng của insulin
- C. Kiểm máu

Mất kali qua ống thận là một nét đặc trưng trong *toan máu do ống thận* (chương 228). Một số bệnh nhân bệnh bạch cầu có thể tế bào đơn nhân hoặc tế bào đơn nhân tủy thi bị hạ kali máu. Chết rõ có thể tại sao. Mất kali quan trọng ở một số bệnh nhân hình như có tương quan với nồng độ lysozym niệu và men này có thể ảnh hưởng đến chức năng ống thận. Trong *hội chứng Liddle*, một rối loạn mang

tính chất gia đình (chương 228), mất kali qua thận là một biểu hiện bất thường ống thận mang tính nội tại (intrinsic). Một số kháng sinh có thể gây hạ kali máu do làm tăng bài xuất kali. Carbamidimil liều lớn thúc đẩy bài tiết kali tại ống lượn xa bằng cách hoạt động như một anion không tái hấp thu. Amphotericin B làm hư biến tính thẩm ống lượn xa, Gentamicin cũng đã được báo cáo là làm hạ kali máu nhưng cơ chế chưa rõ.

*Giai đoạn magic* có thể làm giảm kali hình như do làm mất kali qua thận và có thể cả qua đường tiêu hóa nữa. Tăng bài tiết aldosterone có thể có vai trò kích thích bài xuất kali. Hạ kali trong bệnh này thường kèm theo hạ canxi-máu.

##### Biểu hiện đặc trưng lâm sàng và chẩn đoán

Nét đặc trưng nổi bật nhất của hạ kali máu và liệt kali là những triệu chứng kinh điển. Hạ kali mức độ vừa phải có thể không có triệu chứng nào là xảy ra tự túc. Tuy nhiên một số bệnh nhân phản ứng là yếu tố, nhất là ở chi dưới. Với mức độ nặng hơn hoặc hạ kali máu cấp tính, thiểu hụt kali, biểu hiện yếu có lan rộng và có rộn nổi bật ở các cơ bắp xương. Hạ kali máu dữ dội hoặc xảy ra đột ngột có thể gây liệt hoàn toàn thực sự, kể cả các cơ hô hấp. Tình trạng tiêu cơ vận (rhabdomyolysis) có thể xuất hiện. Khi khám thực thể, bên cạnh giảm cơ lực, bệnh nhân có thể giảm hoặc mất phản xạ gần. Cơ trên đường tiêu hóa cũng bị ảnh hưởng gây nên liệt ruột có năng. Những bất thường trên diện tim đồ rất hay gặp (chương 178). Những biến đổi đặc biệt gồm sóng T dẹt hoặc đảo ngược, sóng U lộ rõ, đoạn ST chênh xuống. Những hư biến này không tương ứng chặt chẽ với mức độ rối loạn chuyển hóa kali và không thể dựa vào chúng như những chỉ số có ý nghĩa lâm sàng về thiểu hụt kali. Dù mất kali vừa phải ít có ảnh hưởng đến hoạt động tim, song khi giảm kali huyết tương xảy ra nhanh và nặng có thể làm ngừng tim. Thiếu kali làm tăng độc tính với tim của các chế phẩm digitalis. Nhiều mức độ loạn nhịp nhĩ hoặc thất có thể xảy ra khi giảm kali máu, đặc biệt nếu bệnh nhân được điều trị bằng digitalis.

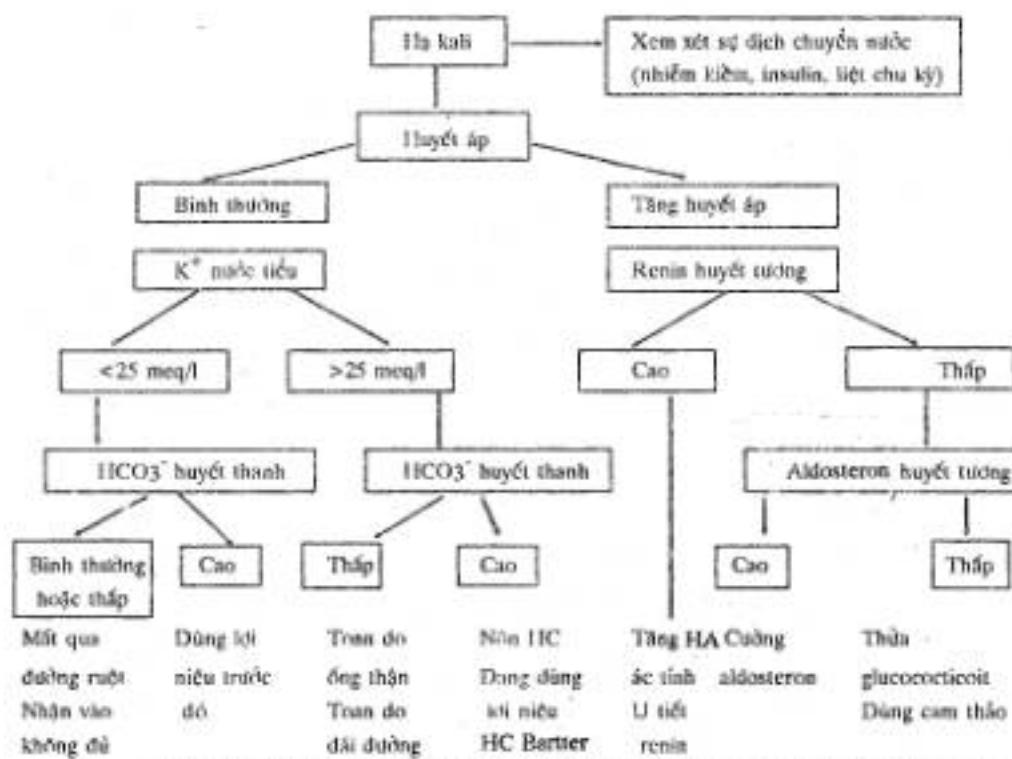
Chức năng ống thận bị thương tổn rõ rệt do giảm kali (chương 226). Bất thường nổi bật nhất là giảm khả năng co đặc gây dài nhiều và uống nhiều. Mắc lọc cầu thận bình thường hoặc giảm nhẹ. Giảm mắc lọc trung bình có thể xảy ra cùng với bệnh lý thận do mất kali mạn tính. Sự điều hòa bài xuất kali tại thận vẫn bình thường. Phân tích nước tiểu có biến

đồi nhẹ; bài xuất kinh bình thường hoặc tăng rất nhẹ, cẩn nước tiêu bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ trú trọng hoặc trú hơi.

**CHẨN ĐOÁN** Nguyên nhân hạ kali máu và mất kali thường dễ nhận biết qua bệnh sử. Tuy vậy nhiều bệnh nhân mất kali do lạm dụng kéo dài thuốc tây, do nôn nguyên nhân tâm thần hay uỵt gây nôn, do dùng thuốc lợi niệu lâu dài, ít khi tự nguyên kê bệnh chính xác. Những bệnh nhân bị u nhung mao trục trảng đối khi vẫn kê là phản họ vẫn thành khuôn. Hồi ký sẽ thấy phản có nhiều chất nhầy mang tính đặc biệt của u này.

Khi bệnh sử không rõ ràng, đánh giá sự bài xuất kali niệu có giá trị xác định nguồn gốc thiếu hụt kali (Hình 41-2). Nếu có mất kali theo đường tiêu hóa, kali niệu sẽ dưới 20 - 50 meq/l hoặc mỗi ngày. Dù khả năng bảo tồn kali của thận chậm nhưng lúc mà thiếu hụt kali có ý nghĩa làm tăng độ tăng cao, thì bài xuất có thể giảm đến mức nói trên. Một khác, khi nguyên nhân thiếu hụt kali là do mất qua thận thì kali niệu có thể vượt quá 20 meq/l và bài xuất

hàng ngày quá 25 meq. Tuy nhiên nồng độ thấp hơn và bài xuất ít hơn cũng có thể gặp trong kiết kali nặng, ở những bệnh nhân tăng hoạt tính corticoid chuyển hóa không những lượng natri nhập vào bị thấp, và ở những bệnh nhân ngừng thuốc lợi niệu trước khi khám. Do pH máu có thể giúp chẩn đoán phân biệt pH bình thường hoặc nhiễm kali gấp ở đa số bệnh nhân có kiết kali trong cơ thể. Họ Kali máu cũng nhiễm toan gấp trong nhiễm toan do đường thận, là chảy, nhiễm toan tăng thể cетонic do đái đường và ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất ức chế men CA (carbonic anhydrase). Chứng cứ thứ ba cho việc chẩn đoán là có tăng huyết áp làm gợi ý có cường aldosteron (ở hội chứng Bartter) hoặc có thừa corticoid chuyển hóa đường. Huyết áp bình thường ở những bệnh nhân hạ kali máu do các nguyên nhân khác được nêu trong bảng 41-2. Hình 41-2 là biểu đồ nêu lên các bước thử tự căn lâm trong chẩn đoán phân biệt hạ kali máu khi nguyên nhân không rõ ràng qua bệnh sử.



Hình 41-2. Rối loạn thời kỳ để chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân chính gây hạ kali máu.

**Điều trị** Khi có thể được, chữa giảm kali phải tiến hành tăng nồng lượng kali trong chế độ ăn hoặc bổ sung bằng muối kali qua đường uống. Kali clorua là muối được sử dụng, nhất là khi bệnh nhân bị kiệt mău. Có thể dùng đường dạng xiro hoặc dạng viên bọc sáp của các tinh thể kali clorua. Dạng kali clorua viên bọc đường làm loét ruột non do giải phóng kali nhing độ cao tại ruột. Các muối hữu cơ của kali như citrat hay glucomat hợp với bệnh nhân không bị nhiễm kiềm nặng và thường được dùng điều trị hạ kali có nhiễm toan ở thận. Ở những bệnh nhân phải hạ kali máu do điều trị thuốc lợi niệu, thi cần ngắt ngắt và điều trị thiếu hụt kali bằng cách tăng kali trong chế độ ăn và bổ sung thêm kali clorua hoặc cho thêm thuốc lợi niệu "tiết kiệm kali" như spironolacton. Ở những bệnh nhân được dùng thuốc lợi niệu điều trị tăng huyết áp, như chàm bổ sung qua chế độ ăn hàng ngày chưa thông nhất. Các bệnh nhân có chế độ ăn chứa đủ kali thường không bị hạ kali máu đáng kể, và và thế có lẽ không cần cho thêm chất loại để phòng tiêu kiệt kali. Tuy vậy những người dù chế độ ăn có phù hợp vẫn bị hạ kali máu có lẽ cần được cho thêm muối kali vì hạ kali máu có thể làm tăng tỷ lệ loạn nhịp tim.

Điều trị bằng đường tĩnh mạch là cần thiết đối với những bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa hoặc khi thiếu hụt kali nặng nề. Cần nhấn mạnh rằng nồng độ kali trong các dịch truyền tĩnh mạch thông thường là 2000meq/l, nhưng nồng độ trong dịch đưa vào tĩnh mạch bệnh nhân không được quá 40meq/l hoặc quá thấp cũng chỉ dưới 60meq/l. Tắc đờ nhô giật tĩnh mạch không được quá 20meq/giờ hoặc khoảng 200 đến 250meq/ngày, trừ phi có nhu cầu truyền nhanh hơn ở những bệnh nhân có những biểu hiện mău kali nặng tiếp tục đòi hỏi điều trị mạnh mẽ hơn. Kết quả điều trị cần theo dõi sát bằng cách đánh giá lại nhiều lần nồng độ kali huyết tương và đánh giá các triệu chứng lâm sàng như yếu cơ hoặc liệt. Sẽ mất đi các biểu hiện bởi thường trên diện rộng đờ chỉ tương quan đại khái với những tiến triển tốt về tổng lượng kali toàn cơ thể. Tuy vậy suy thận giai đoạn truyền kali tĩnh mạch nhanh, phải theo dõi sát diện rộng để tránh gây ngộ độc tim do tăng kali máu vì sẽ xuất.

Hạ kali máu và hạ canxi máu hay xuất hiện đồng thời ở những bệnh nhân bị hội chứng kiêm hấp thu chẳng hạn. Tác dụng thận kinh cơ của chất điện phân này có thể bị che lấp bởi chất điện phân kia.

Chỉ điều trị một rối loạn có thể làm xuất hiện các triệu chứng bệnh. Vì vậy chỉ điều trị hạ kali máu có thể làm biểu hiện tetani và ngược lại điều trị hạ canxi máu đơn thuần, không chữa hạ kali kèm theo sẽ làm nặng những biểu hiện thiếu kali.

## TĂNG KALI MÁU

**Bệnh sinh** Các nguyên nhân tăng kali máu nếu trong bảng 41-3. Bởi xuất qua thận không đầy đủ là nguyên nhân phổ biến nhất (xem thêm chương 220 và 221). Khi có thiếu niệu hoặc vô niệu như trong suy thận cấp, tăng kali máu tiến triển là quy luật. Kali huyết tương tăng dần mỗi ngày khoảng 0.5 meq/l nếu không có sự quá tải bài thải. Suy thận mạn không gây tăng kali máu nặng hoặc tiến triển trừ phi có thiếu niệu. Có thay đổi thích nghi chưa rõ nguyên nhân, làm tăng bài xuất kali của các cầu thận lành còn sót lại khi suy thận mạn tiến triển. Tuy nhiên những bệnh nhân bị suy thận mạn có khả năng bài xuất ở mức độ giới hạn. Vì vậy tăng kali máu có thể phát triển nhanh chóng nếu tăng quá tải kali hoặc khả năng bài xuất bị hạn chế. Chẳng hạn do uống spironolacton. Giảm bài xuất kali do tăng thận một cách chọn lọc đã được miêu tả trong các bệnh thận do lupus ban đỏ, bệnh hồng cầu lầm, thải loại thận ghép hoặc bệnh lý tiết niệu do tắc.

Tăng kali máu là nét đặc trưng cơ bản trong suy thận thận (bệnh Addison) và hội chứng nhược năng aldosteron chọn lọc. Dạng chủ yếu của loại nhược năng aldosteron này ở người lớn là nhược năng aldosteron giảm renin máu (hyporeninemic hypaldosteronism) (chương 325). Sự ức chế hoạt tính hệ thống renin-angiotensin-aldosterone do các thuốc phong bế adrenalin beta, các chất chống viêm không phải corticoid hoặc các thuốc ức chế men chuyển nước cũng có thể gây tăng kali máu.

Mỗi kg tổ chức như cơ hoặc hồng cầu chứa khoảng 80meq kali, các tế bào bị thương tổn cũng giải phóng kali ra huyết tương. Vì vậy tăng kali máu cũng gặp khi bị thương giập nát cơ, tan máu hoặc chảy máu trong. Nhiễm toan đưa kali ra khỏi tế bào nên gây tăng kali máu. Tăng kali máu nặng tiến triển thông thường không phải là hậu quả của tăng giải phóng kali từ các tổ chức bị tổn thương hay bị nhiễm toan đơn thuần. Tuy vậy, nhiễm toan và thương tổn tổ chức thường xuất hiện đồng thời với suy thận cấp và trong hoàn cảnh đó, tăng kali máu xảy ra nhanh chóng. Ngược lại với tăng 0.5 meq/l/ngày diễn hình

của vô niệu không biến chứng, tăng kali huyết tương ở những bệnh nhân vô niệu có thương tổn tổ chức có thể tới 2 đến 4 meq/l/ngày. Tăng kali máu tiến triển nhanh chóng như vậy thường là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở những chấn thương. Ở những bệnh nhân bị chấn thương, hỏng hoặc các bệnh thần kinh có như liệt hai chi dưới, xơ cứng tam tủy, succinylcholin làm giảm cơ có thể gây tăng kali máu tối mức nguy hiểm. Chất này có lẽ giải phóng kali từ cơ bằng cách khử cát màng tế bào, *hydro clorua arginin*, được dùng để điều trị nhiễm trùng chuyển hóa, đẩy kali ra khỏi tế bào. Nếu bài xuất kali bị thương tổn thì tăng kali máu có ý nghĩa làm sàng có thể xảy ra khi truyền arginin. Nhiễm độc digitalis rất nặng cũng làm tăng kali máu. Kali thoát ra khỏi tế bào vì thuốc làm ức chế men  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  - ATPase. Các thuốc nghiên beta - adrenergic gây tăng kali máu vì ngăn cản hoạt động của các catecholamin có hoạt tính beta nên sinh tăng cường vận chuyển kali đi vào các tổ chức. Nhiễm toan chuyển hóa gây tăng kali máu do chuyển dịch kali ra khỏi tế bào. Nhiễm toan hô hấp gây tác dụng rõ rệt hơn. Tăng nồng độ thẩm thấu cũng làm tăng vận chuyển kali ra ngoài tế bào. Thuốc insulin dẫn đến tăng kali máu vì tác dụng của insulin nhằm đưa kali vào nội bào bị giảm đi. Tăng nồng độ thẩm thấu hoặc nhiễm toan chuyển hóa có thể còn là cơ chế bổ sung gây tăng kali máu ở những bệnh nhân thiếu insulin. Trong chứng liệt chu kỳ tăng kali máu, tăng kali máu thường đi cùng với những đợt liệt cơ tái phát. Cơ chế hội chứng này chưa được biết rõ. Uống tiêu lớn kali có thể làm tăng các cơn liệt.

Mức độ nặng của tăng kali máu do uống hoặc truyền quá tải kali phụ thuộc vào các yếu tố điều chỉnh khả năng bắt giữ kali tại tổ chức và bài xuất kali qua thận. Ví dụ thiếu insulin hoặc điều trị bằng các thuốc phong bế thụ thể beta (beta - adrenergic blockers) có xu hướng tăng kali máu do hạn chế việc bắt giữ kali của tổ chức. Mất khối lượng dịch sẽ làm tăng kali máu do hạn chế mức bài xuất của thận nếu quá tải.

Những bệnh nhân có tăng tiêu cầu dù đói, hoặc hiếm hoi, tăng bạch cầu dù đói trong bệnh bạch cầu (leukemia) có thể làm vào tình trạng tăng kali máu giả. Tiêu cầu hoặc bạch cầu giải phóng kali trong quá trình đông máu *in vitro*. Trong khi kali huyết thanh có thể tăng nhiều thì kali huyết tương lại không tăng. Tăng giả tạo kali huyết tương có thể

hay gặp do lấy máu sau khi nắm bàn tay nhiều lần để làm tĩnh mạch nổi hơn lên trong khi huỷ garb. Nghĩ đến tăng kali máu giả tạo khi không thấy biểu hiện bất thường trên điện tâm đồ, dù tăng kali huyết thanh có vẻ rõ rệt.

**Những biểu hiện đặc trưng làm sàng và chẩn đoán** Tác dụng đặc tính quan trọng nhất của tăng kali máu là loạn nhịp tim. Biểu hiện đặc trưng thay đổi điện tâm đồ được nêu trong hình 178-15. Biểu hiện sớm nhất là sự xuất hiện sóng T cao, nhọn, rõ nhất ở các chuyển đạo trước tim. Tăng kali máu không làm kéo dài đoạn QT, không giống như những bệnh lý khác làm sóng T nhọn. Những thay đổi muộn hơn gồm kéo dài đoạn PR, bloc nhĩ thất hoàn toàn và vô tâm thu nhĩ. Khi kali huyết tương tăng hơn nữa, có thể hư tổn phức bộ thất. Phức bộ QRS dài dần và cuối cùng có xu hướng nhập vào sóng T thành hình ảnh sóng hình sén. Kết thúc là rung thất và ngừng tim.

**Dối khi tăng kali máu trung bình hoặc nặng biểu hiện nổi bật trên các cơ ngoại vi.** Yếu tố hướng thường có thể xảy ra tiền sốt liệt mềm tủy chi và liệt hô hấp. Chức năng não và thần kinh so não vẫn bình thường, cảm giác cũng bình thường.

**Điều trị** Việc phân chia tăng kali máu theo mức độ nặng có lợi trong điều trị. Mức độ nặng của tăng kali máu được đánh giá tốt nhất bằng cách xem xét cả nồng độ kali huyết tương lẫn diện tích đồ mới có dấu hiệu T nhọn thì tăng kali máu còn ở mức nhẹ. Khi kali huyết tương từ 6,5 đến 8 meq/l và biến đổi duy nhất trên diện tích đồ là sóng T nhọn thì mức độ tăng kali máu là trung bình. Tăng kali máu nặng khi kali huyết tương trên 8 meq/l và thay đổi diện tích đồ gồm: mất sóng P, phức bộ QRS giãn rộng hoặc loạn nhịp thất. Tăng kali máu nhẹ chỉ cần điều trị bằng cách loại bỏ nguyên nhân như dừng thuốc lợi niệu giữ kali, hoặc điều trị nhiễm toan di kẽm. Tăng kali tiến triển hoặc nặng hơn cần được điều trị nghiêm ngặt. Đặc tính nặng đói với tim đáp ứng nhanh nhất với tiêm canxi, từ đến 30 ml canxi gluconat loai 10% có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút dưới sự giám sát điện tâm đồ liên tục. Tiêm canxi không làm thay đổi nồng độ kali huyết tương nhưng nó chống lại tác dụng gây hại của kali lên màng tế bào thần kinh cơ. Tác dụng của canxi tiêm thường là tức thì nhưng tạm thời nếu tăng kali máu vẫn không được điều trị trực tiếp.

Trong tăng kali máu nặng vẫn phải, các dung dịch glucose ưu trương đường tĩnh mạch làm giảm độc tính bằng cách chuyển kali vào trong tế bào. Trong 30 phút đầu có thể cho 200 đến 500 ml dung dịch glucose 10%, sau đó truyền bổ sung 500 đến 1000 ml trong những giờ tiếp theo. Có thể tiêm dưới da 10 đơn vị insulin thường dù cách điều trị này chỉ cần thiết trong những trường hợp bệnh nhân bị đái đường do thiếu insulin.

#### Bảng 41.3. Các nguyên nhân tăng kali máu

##### I. Bởi mất không đủ

###### A. Suy thận

1. Suy thận cấp tính
2. Suy thận慢性
3. Các bệnh ống thận

###### B. Suy thường thận

1. Nhược năng aldosteron
2. Bệnh Addison

###### C. Các thuốc lợi niệu úc chế bài tiết kali (spironolactone, triamterene, amiloride).

##### II. Chuyển dịch kali từ tổ chức vào máu

###### A. Thường tồn tổ chức (giập nát cơ, tan máu, chảy máu trong)

###### B. Các thuốc: succinylcholin, arginin, ngọt độc digitalis, các thuốc đối kháng thụ thể adrenergic beta.

###### C. Nhiễm toan

###### D. Tăng nồng độ thẩm thấu

###### E. Thiếu insulin

###### F. Liệt chu kỳ tăng kali máu.

##### III. Nhập vận quá mức

##### B/. Tình trạng tăng kali máu giả

###### A. Tăng tiêu cầu

###### B. Tăng bạch cầu

###### C. Kỹ thuật lấy máu tĩnh mạch sai

###### D. Tan máu in vitro.

Điều trị như trên có thể hạ kali huyết thanh xuống được 1 đến 2 meq/l và tác dụng kéo dài được vài giờ. Truyền natri bicarbonat cũng giúp hạ kali huyết thanh nhanh chóng do làm kali chuyển vào tế bào; 50 đến 150 meq kiềm (2 đến 3 lít) có thể thêm

vào 1 lít dung dịch glucose. Dù dung dịch kiềm có tác dụng tốt nhất ở những bệnh nhân nhiễm toan nhưng nó vẫn có tác dụng ở những người có tình trạng toan - kiềm bình thường. Tác dụng xuất hiện trong vòng 1 giờ và kéo dài trong vài giờ. Truyền dung dịch natri ưu trương cũng có tác dụng giảm độc tính đối với tim của kali, nhất là ở những người hạ natri máu hoặc mất khối lượng. Một mặt tác dụng dịch này phụ thuộc vào sự pha loãng kali huyết tương nhưng đồng thời nồng độ natri huyết tương tăng cũng có tác dụng đối kháng độc tính thần kinh của tăng kali máu. Glucose, bicarbonat và natri có thể kết hợp thành một dịch "hỗn hợp trị liệu" ("therapeutic cocktail"). Công thức gồm: 1 hoặc 2 lít natri bicarbonat cho một lít glucose 5% và muối 9%.

Không có biện pháp nào kể trên khả dĩ đẩy kali ra khỏi cơ thể cả. Các nhựa trao đổi cation như satri polystyrene sulfonat có thể cho bằng đường thực gửi khi điều trị tăng kali máu độ vừa và nặng. Một lần thực gửi duy nhất có thể đủ để thải từ khoảng 0,5 đến 2 meq/l trong vòng 1 giờ. Có thể chia định thực nhiều lần. Cũng có thể cho uống các chế phẩm nhựa này nhiều lần để duy trì nồng độ kali huyết tương phù hợp. Cho 20 gam nhựa chia 3 hoặc 4 lần trong ngày cùng với 20 ml dung dịch sorbitol 70% nếu cần thiết để đảm bảo đi à nhiều lần phân loãng hàng ngày. Với bệnh nhân suy thận, lọc máu và thẩm phân phúc mạc kiểm soát hữu hiệu tăng kali máu. Tuy nhiên đây là những kỹ thuật cần chuẩn bị lâu nên những bệnh nhân tăng kali máu nặng cần được điều trị trước bằng một trong những phương pháp kể trên.

## 42. NHIỄM TOAN VÀ NHIỄM KIỀM

**Ý NGHĨA SINH LÝ HỌC.** Các acid được tạo ra liên tục trong quá trình chuyển hóa bình thường. Dù mỗi ngày có thể nhận thêm 20.000 mmol acid carbonic và 80 mmol các acid không bay hơi song nồng độ ion hydro tự do trong các dịch có thể vẫn cố định trong một giới hạn hẹp. pH dịch ngoại bào bình thường là từ 7,35 đến 7,45 (ion hydro từ 45 đến 35 mmol/l). pH dịch nội bào không xác định được chính xác nhưng đa số các phương pháp đều

cho một kết quả là pH dịch nội bào trung bình trong giới hạn 6,9. Nồng độ ion hydro nội bào không đồng nhất, khác nhau trong các hào quan nội bào của từng loại tế bào. Dù nồng độ ion hydro tự do trong các dịch cơ thể ở mức thấp, song các proton phản ứng nhẹn bên đến mức chỉ một thay đổi nồng độ rất nhỏ thôi cũng đủ ảnh hưởng đến các phản ứng men và các quá trình sinh lý. Việc phòng vệ tức thì chống lại các thay đổi có hại của pH được thực hiện bằng các chất đậm có thể bắt giữ các proton tức thời để đáp ứng với những thay đổi tính acid của các dịch cơ thể. Sự điều hòa pH phụ thuộc cuối cùng vào thận và phổi.

Sản phẩm acid chủ yếu của chuyển hóa là  $\text{CO}_2$  (carbon dioxide), tương đương với acid carbonic tiềm tàng. Nồng độ  $\text{CO}_2$  bình thường trong các dịch cơ thể là cố định, bằng 1,2 mmol/L (áp lực  $\text{CO}_2 = 40$  mmHg) nhờ tác dụng của phổi. Với nồng độ này, mức đào thải ở phổi bằng lượng sản xuất ra do chuyển hóa. Dù  $\text{CO}_2$  phản ứng với nước và các chất đậm trong cơ thể trong quá trình vận chuyển từ tế bào đến các phế nang nhưng không gây nên một thay đổi rõ rệt nào về thành phần của các dịch cơ thể vì  $\text{CO}_2$  được đào thải tại phổi ngang với lượng được sản xuất tại các tế bào. Khi chuyển hóa sản xuất ra một lượng acid không bay hơi, các proton bị loại trừ ngay khỏi dịch cơ thể nhờ phản ứng với các chất đậm. Tại dịch ngoại bào bicarbonat được biến đổi thành nước và  $\text{CO}_2$  để được phổi đào thải. Dù cơ chế này hạn chế được những thay đổi về tính acid nhưng nó phải hủy bicarbonat và tiêu tốn khả năng đậm của tế bào. Trong lượng chất đậm của cơ thể khoảng 15 meq/kg trọng lượng. Vì thế, nếu do sản xuất các acid không bay hơi bình thường dù để làm kiết hoàn toàn lượng chất đậm cơ thể trong vòng 10 đến 20 ngày nếu không như khả năng thận loại các proton ra khỏi các dịch cơ thể bằng cách bài tiết chúng vào nước tiểu, từ đó tái sinh bicarbonat và dung lượng đậm tế bào.

Nguồn chủ yếu các acid không bay hơi là từ chuyển hóa methionin và cystein trong chế độ ăn protein làm sinh ra acid sulfuric.

Những nguồn bổ sung gồm đốt cháy không hoàn toàn carbohydrate và chất béo sinh ra acid béo cơ, chuyển hóa các nucleoprotein sinh acid uric, chuyển hóa các phức hợp phosphoprotein sinh acid giải phóng các proton và các phosphate và et. Chế độ ăn bình thường chứa một lượng không đáng kể các chất acid

và kiềm đã hình thành, nhưng có thể có một lượng đáng kể các acid tiềm tàng (ví dụ do thừa những acid có đặc tính cation như lysin) hoặc các kiềm (ví dụ: citrat).

Chức năng chủ yếu của thận trong chuyển hóa toàn kiềm có thể được coi như là giữ lại các bicarbonat hiện hữu và sinh ra bicarbonat mới để thay thế cho lượng đã dùng để đậm các acid không bay hơi. Bicarbonat được tái hấp thu cả ở ống luỵ gần lỗ ống luỵ xu hướng cách bài tiết các proton vào trong các chất đậm nước tiểu. Bình thường 1/3 chuyển vào hệ đậm phosphat bằng cách chuyển  $\text{HPO}_4^{2-}$  thành  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  và 2/3 còn lại vào hệ đậm amoniac. Lượng acid tự do được bài xuất vào nước tiểu không đáng kể, thậm chí cả khi pH nước tiểu thấp nhất là 4,8. Tuy vậy, toàn hóa nước tiểu là cần thiết để chuyển acid vào hệ đậm phosphat và amoniac. Những thay đổi trong pH các dịch cơ thể dẫn tới những đáp ứng đều dựn tại thận. Nhiễm toàn kích thích bài tiết ion hydro tại thận. Mức sản xuất amoniac tăng và nhiều proton hơn sẽ được đào thải dưới dạng amoni. Khi nhiễm toàn dữ dội, mức sản xuất amoniac có thể tăng lên gấp 10 lần hoặc trên nữa so với tốc độ bình thường là 40 đến 50 meq mỗi ngày. Nồng độ bicarbonat dịch ngoại bào thực ra được quy định bởi tốc độ bài tiết các proton tại thận (tái hấp thu và sinh bicarbonat). Nếu bicarbonat huyết tương tăng không kèm theo tăng khả năng tái hấp thu ở thận thì bicarbonat sẽ bị bài xuất nhanh chóng và bicarbonat huyết tương lại trở về bình thường ngay. Ví dụ uống lâu dài ngày cả lượng lớn bicarbonat bình thường chỉ làm tăng rất nhẹ nồng độ bicarbonat huyết tương. Tốc độ bài xuất các proton bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố, trong đó áp lực  $\text{CO}_2$  dịch cơ thể, khối lượng dịch ngoại bào, aldosteron và dư trữ kali cơ thể là những yếu tố quan trọng. Tái hấp thu bicarbonat liên quan trực tiếp với nồng độ  $\text{CO}_2$ . Tăng thận huyết có xu hướng kích thích còn giảm thận huyết có xu hướng ức chế việc giữ bicarbonat tại thận. Giảm khối lượng dịch ngoại bào làm tăng tái hấp thu bicarbonat tại ống thận. Còn thừa dịch ngoại bào sẽ có tác dụng ngược lại. Aldosteron kích thích bài tiết proton tại thận. Do tác dụng này, chúng cung cấp aldosteron thúc đẩy nhiễm kiềm trong khi thiếu năng aldosteron thì gây nhiễm toàn. Trên động vật thí nghiệm, tái hấp thu bicarbonat ở thận liên quan nghịch với dư trữ kali của cơ thể. Ở người, mối liên quan này không rõ

răng nhưng mất kali nồng gấp khi tăng tái hấp thu bicarbonat và nhiễm kiềm chuyển hóa.

Dáp ứng hô hấp đối với những thay đổi pH máu gần như tức thời. Nhiễm tràn kích thích cản nhiễm kiềm ức chế thông khí. Trung tâm hô hấp ở hành tuy hành như đáp ứng với một pH trung gian giữa pH máu với pH dịch não tủy.

**Dánh giá thẳng bằng toàn - kiềm** Trong thực hành, việc phân loại các rối loạn toàn kiềm dựa vào đánh giá sự thay đổi trong hệ thống bicarbonat - acid carbonic là hệ đệm chủ yếu của dịch ngoại bào. Vì các hệ đệm nội và ngoại bào có liên quan với nhau về mặt chức năng nên việc đo hệ bicarbonat huyết tương sẽ cung cấp thông tin hữu ích về các hệ đệm toàn thân. Mỗi quan hệ giữa các thành phần trong hệ đệm bicarbonat thường được mô tả dưới dạng phương trình Henderson - Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

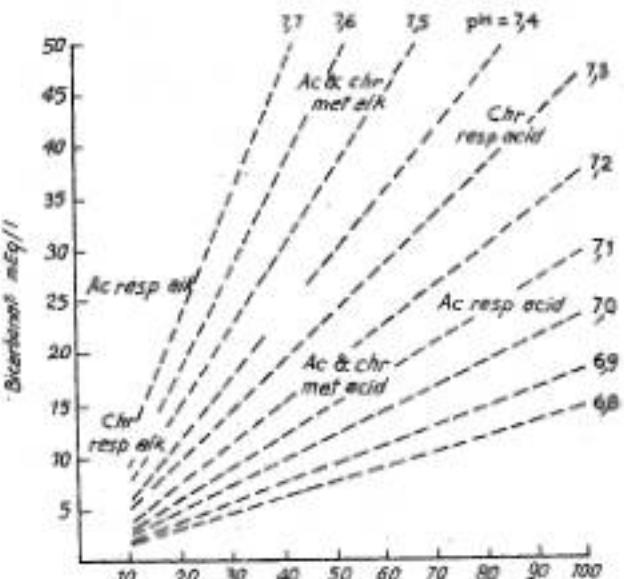
pK của acid carbonic là 6.1;  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  được tính bằng:  $\alpha \cdot \text{PCO}_2$  trong đó  $\alpha$  là khả năng hòa tan của carbon dioxide ( $\text{CO}_2$ ) trong các dịch cơ thể, bằng 0,031 mmol/l/mmHg  $\text{PCO}_2$ . Với áp lực  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) bình thường 40 mmHg,  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  được tính:

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] = 40 \times 0,031 = 1,2 \text{ mmol/l}$$

Nhiễm tràn được định nghĩa là rối loạn có xu hướng thêm tràn hoặc bù kiềm của các dịch cơ thể còn nhiễm kiềm là bất cứ rối loạn nào có xu hướng loại bỏ acid hoặc thêm chất kiềm vào dịch cơ thể. Vì các quá trình bù trừ có thể hạn chế hoặc ngăn ngừa thay đổi nồng độ ion hydro huyết tương nên một số tác giả thích dùng các thuật ngữ tăng acid máu hoặc tăng kiềm máu để chỉ những tình trạng thay đổi pH huyết tương có thể đợi luồng được. Các rối loạn kiềm hô hấp là những rối loạn mà thay đổi đầu tiên là ở nồng độ  $\text{CO}_2$  (acid carbonic). Như được thấy qua phương trình Henderson - Hasselbalch, giảm nồng độ  $\text{CO}_2$  gây nhiễm kiềm còn tăng nồng độ  $\text{CO}_2$  gây nhiễm tràn. Những rối loạn kiềm chuyển hóa là những rối loạn mà những thay đổi đầu tiên là ở nồng độ bicarbonat. Vì bicarbonat xuất hiện ở tử số của tỷ lệ muối/nicotid trong phương trình Henderson - Hasselbalch, nên nồng độ bicarbonat tăng gây kiềm máu còn giảm bicarbonat gây toàn máu.

Một vấn đề lớn trong việc đánh giá các rối loạn bằng toàn kiềm này sinh từ sự đáp ứng bù trừ của phổi và thận. Thay đổi đầu tiên nồng độ  $\text{CO}_2$  tạo ra đáp ứng bù trừ ở thận gây biến đổi nồng độ bicarbonat huyết tương cùng chiều. Ngược lại, những hư biến nồng độ bicarbonat huyết tương đầu tiên gây ra những thay đổi bù trừ của nồng độ  $\text{CO}_2$  huyết tương. Giả sử một bệnh nhân suy hô hấp mạn tính có các thông số toàn kiềm như sau:  $\text{PCO}_2 = 70 \text{ mmHg}$ ,  $[\text{HCO}_3^-] = 31 \text{ meq/l}$ ,  $\text{pH} = 7.25$ . Người thầy thuốc làm sàng cần biết xem việc tăng nồng độ bicarbonat huyết tương đơn thuần là do thận đáp ứng hợp lý với tăng thận huyết tiên phát hay có rối loạn toàn kiềm chuyển hóa kèm theo. Không có tính toán hoặc tiên đoán nào cung cấp câu trả lời cho vấn đề then chốt này cả. Thông tin này chỉ có được nhờ quan sát trên bệnh nhân mà đáp ứng bù trừ không thường với một mức độ tăng thận huyết mạn tính nào đó được xác định.

Những quan sát làm sàng và thực nghiệm ở người (và ở cá động vật) đã được tiến hành trên mọi loại rối loạn thẳng bằng toàn - kiềm tiên phát thường gặp. "Đài tin cậy" ("confidence band") là kỹ thuật hay được sử dụng và dễ đánh giá nhất khi phân tích các rối loạn toàn - kiềm trên làm sàng (Hình 42-1). Mỗi dải đại diện cho một số trung bình với 2 độ lệch chuẩn ( $\pm 2 \text{ SD}$ ), trong 95% các trường hợp đó là do đáp ứng bù trừ đối với tăng rối loạn tiên phát. Trong ví dụ nêu trên, quan sát toàn hô hấp mạn tính thấy rõ qua dải tin cậy thấy rằng 95% người bị tăng  $\text{PCO}_2$  mạn tính lên đến 70 mmHg phải có nồng độ  $[\text{HCO}_3^-]$  nằm trong khoảng từ 34 đến 44 meq/l do bù trừ tại thận. Vì vậy nồng độ  $[\text{HCO}_3^-]$  của 31 meq/l trong ví dụ trên không thể được đánh giá như là kết quả duy độc của đáp ứng bù trừ hợp lý đối với tăng thận huyết mạn tính. Hắn là có rối loạn toàn kiềm thử phát mà có lẽ là có toàn chuyển hóa kèm theo. Rõ là việc dùng hình này không phải là van nang, nó không thể thay thế sự đánh giá bằng cảm quan làm sàng các khả năng xen lẫn. Vì dù nếu bệnh nhân nêu trên chỉ có tính trạng tăng thận huyết xảy ra gần đây thì nồng độ  $[\text{HCO}_3^-]$  31 meq/l là quá cao đối với bù trừ đơn thuần trong toàn hô hấp cấp tính và phải đánh giá là có kiềm chuyển hóa kết hợp. Khác biệt giữa 2 sự đánh giá này phụ thuộc hoàn toàn vào nhận biết làm sàng có sự kéo dài của một bệnh lý hô hấp tiên phát. Cách sử dụng hình 42-1 trong từng loại rối loạn toàn kiềm được mô tả trong từng phần thích hợp của chương này.



Hình 42-1. Toàn đồ biến đổi các dãi trong rối loạn cân bằng axit-kali chuyển hóa và hô hấp ở những người không mắc bệnh. Mỗi dãi "tin cậy" đại diện cho số trung bình với 2 độ lệch chuẩn trong đáp ứng bù trừ ở người bình thường hay bệnh nhân đối với một rối loạn tiền phái nào đó. Chhóa = chuyển hóa (Theo Arbus có sửa chữa).

### NHIỄM TOAN CHUYỂN HÓA

**Sinh lý bệnh học** Nhiễm toan chuyển hóa do 3 cơ chế (Hình 42-1). (1) Tăng sản sinh các acid không bay hơi, (2) giảm bài xuất acid qua thận, (3) mất các chất kiềm. Ở dịch nội bào, các proton dư thừa thay thế kali chuyển dịch ra khỏi tế bào làm tăng nồng độ kali huyết tương. Ở dịch ngoại bào, bicarbonat giảm do phản ứng với các ion hydro hoặc ở những bệnh nhân mất chất kiềm, là do mất bicarbonat qua nước tiểu, qua phân. Giảm pH kích thích hô hấp và vì vậy  $\text{PCO}_2$  giảm. Xem xét dãi tin cậy trong toàn chuyển hóa (Hình 42-1) cho thấy  $\text{PCO}_2$  giảm 1,2 mmHg khi bicarbonat huyết tương hạ 1 mmol/l. Toan chuyển hóa tiền phái không bao giờ được bù trừ hoàn hảo bằng cơ chế hô hấp cả. Sự bù trừ nhiễm toan chuyển hóa cấp bằng cơ chế hô hấp thường là mạnh hơn đôi chút so với nhiễm toan chuyển hóa mạn tính. Mức  $\text{PCO}_2$  thấp nhất có thể đạt đến là 10 mmHg. Trong nhiễm toan chuyển hóa mạn tính, ít khi duy trì được ở mức 15-20 mmHg. Khi chức năng thận bình thường, sự bài xuất acid đều dần làm tăng ngay đáp ứng đối với nhiễm toan chuyển hóa. Nếu hết các đáp ứng

ban đầu là do tăng nhanh trung hòa phosphat niệu khi pH nước tiểu hạ dưới 5,2. Qua nhiều ngày, sự sản xuất ammonia của thận tăng dần và trở thành cơ chế quan trọng nhất để thải trừ các proton dư thừa. Khả năng đào thải acid thực sự có thể tăng 5 đến 10 lần trên mức bình thường, đạt đến mức tối đa là hàng mấy trăm meq mỗi ngày.

Nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm toan chuyển hóa cấp tính là tăng sản xuất các acid không bay hơi. Trong nhiễm toan cетонic do đái tháo đường, các acid acetoacetic và  $\beta$ -hydroxybutyric được sản sinh ra nhanh hơn quá trình chuyển hóa chúng (chương 327). Nhiễm toan cетонic nặng có thể xảy ra cùng với ngộ độc rượu cấp tính và mạn tính. Trong trường hợp điển hình, bệnh nhân có tiền sử nhậu ăn lâu ngày, nôn dai dẳng và uống một lượng rượu đáng kể ngay trước khi xảy ra nhiễm toan do thải cетонic (ketacidosis).  $\beta$ -hydroxybutyric, acetoacetate và lactat tăng cao trong huyết tương. Nhiễm thải cетонic có thể bị bỏ qua vì tỷ lệ  $\beta$ -hydroxybutyrate / acetoacetate được dùng trong làm sáng để phát hiện các thải cетонic trong huyết tương chỉ đáp ứng với acetoacetate mà thôi. Dường huyết

bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ ở những bệnh nhân này. Hiện tượng đói (starvation) có thể gây nhiễm toan nhẹ do tăng chuyển hóa mỡ.

Nhiều thể *nhiễm man do tăng acid lactic* đã được nhận biết (chương 328). Hay gặp nhất là *thể thư phát* do suy tuần hoàn hoặc hô hấp cấp có giảm tuổi máu tổ chức hoặc giảm hào hòn oxy máu động mạch. Thường có bệnh cảnh sốc. Ở những bệnh nhân này, nhiễm toan do tăng acid lactic có lẽ do cả tăng sản sinh lactat từ các tổ chức thiếu oxy và giảm khả năng sử dụng tại gan. Nhiễm toan tăng acid lactic cũng có thể kết hợp với hoại tử gan cấp tính, bạch cầu cấp, các u rắn đặc và dài đường không được điều trị. Các thuốc làm hạ đường máu dùng dạng uống biguanid như phenformin là những thuốc hay gây nhiễm toan tăng acid lactic nhất vì vậy không còn được dùng phổ biến nữa. Một số dạng đường dùng trong nuôi dưỡng đường tĩnh mạch như fructose cũng có thể gây nhiễm toan tăng acid lactic. Tăng sản sinh acid lactic góp phần gây nhiễm toan trong ngộ độc methanol và salicylat. Ở nhú nhí và trẻ nhỏ, thiếu các men chuyển hóa carbohydrat高三 sinh được coi là 1 trong những nguyên nhân gây nhiễm toan tăng acid lactic. Nhiễm toan tăng acid lactic liên phát trên những người không có bệnh cảnh cũng đã được phát hiện nhưng nguyên nhân của tình trạng này vẫn chưa rõ ràng.

Ngộ độc và nhiễm độc thuốc cũng là nguyên nhân nhiễm toan chuyển hóa cấp tính. Các chất phổ biến nhất là các salicylat, ethylen glycol và rượu methylie (chương 171). Các salicylat làm tắc nghẽn chuyển hóa dẫn đến tăng sản sinh phức hợp các acid hữu cơ nội sinh. Methanol và ethylen glycol bị biến đổi thành các sản phẩm chuyển hóa acid. Methanol thành acid formic còn ethylen glycol thành acid glyoxylic và acid oxalic. Ngoài ra, các chất gây độc này làm nghẽn chuyển hóa gây tăng sản sinh các acid hữu cơ nội sinh.

Salicylat còn có tác dụng kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp. Nhiễm kiềm hô hấp là rối loạn sớm nhất trong ngộ độc salicylat và có thể là biểu hiện rối loạn cân bằng ion kiềm duy nhất ở một số người. Bệnh thận là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm toan chuyển hóa mạn tính. Trong suy thận mạn tính (chương 220) rối loạn chủ yếu là giảm khả năng đào thải amoni nhưng cũng có một số bệnh nhân bị mất bicarbonat đặc biệt khi nồng độ bicarbonat huyết tương ở mức 18 mmol/l hoặc cao

hơn. Sự toàn hòa nước tiểu và tạo ra tinh acid chuẩn độ được thường là ở mức bình thường. Nồng độ bicarbonat huyết tương có xu hướng giảm dần khi suy thận trở nên nặng dần nhưng nồng độ này thường ổn định trong khoảng từ 12 đến 18 mmol/l, rất ít khi dưới 10 mmol/l, ngay cả khi có tình trạng tăng urê máu nặng. Cơ chế của sự ổn định này được cho là: (1) sự kích thích đào thải acid do nhiễm toan tiến triển xảy ra ở mức độ nhất định dù là thận bị thương tổn, và (2) cơ chế đậm các acid quá tải nhờ carbonat và phosphat trong xương. Trong suy thận cấp (chương 219) nồng độ bicarbonat chỉ giảm 1 đến 2 mmol/l mỗi ngày nếu nguyên nhân duy nhất gây nhiễm toan chuyển hóa là khả năng đào thải acid của thận bị giảm. Nếu có giảm bicarbonat nặng hơn thì có nghĩa là có những nguyên nhân khác làm tăng sản sinh acid.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính là nét chủ yếu trong chứng *nhiễm man do ống thận* (chương 228), nó có thể là rối loạn riêng biệt khả năng bài xuất acid tại ống thận, là một phần của hội chứng Fanconi, trong hội chứng này còn có các bất thường khác về chức năng ống thận, hoặc do những bệnh lý tiền phái khác không do thận (chương 307). Nhiễm toan là do các cơ chế toàn hóa của các ống thận bị thiếu hụt khiến thận giảm khả năng giữ và tái sinh bicarbonat.

Aldosteron kích thích bài tiết acid và kali tại ống lượn xa. Trong chứng *thiếu nồng aldosteron* mất tác dụng kích thích nói trên dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa và tăng kali máu. Nhiễm toan không chỉ do mất tác dụng trực tiếp của aldosteron lên sự đào thải acid mà còn do tăng kali máu làm ống thận giảm sản xuất amoniae. Cũng tương tự như vậy, nhiễm toan chuyển hóa do thuốc lợi niệu spironolacton làm ngắn cảm tác dụng aldosteron, và các thuốc lợi niệu "viết kiêm kali" khác như triamteren, amilorid là những thuốc ức chế trực tiếp bài tiết acid và kali tại ống lượn xa.

Một số chất kiềm có thể gây nhiễm toan chuyển hóa cấp hoặc mạn tính. Là chảy nước hoặc hội chứng kèm hấp thu của ruột thường gây nhiễm toan nhẹ hoặc trung bình do mất bicarbonat qua phân lỏng, phân lỏng có chứa 40 đến 60 meq bicarbonat mỗi lít. Một thông niệu quẩn-dai tràng xích ma gây nhiễm toan do vừa tăng trao đổi clo với bicarbonat qua lách bào ruột, vừa có bệnh thận (bệnh lý tiết niệu do tắc, viêm bể thận). Tuy vậy, với kỹ thuật chuyển

niệu (urinary diversion) hiện đại hơn như tạo hàng quang bằng một quai ruột nhô đoạn hồi tràng, nhiễm toan không còn là vấn đề đáng ngại nữa. Các chất ức chế men carbonic anhydrase như acetazolamide gây nhiễm toan nhẹ hoặc trung bình do mất bicarbonat tăng lên trong nước tiểu.

#### Bảng 42-1. Các nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hóa

##### Khoảng trắng anion tăng

###### I. Tăng sản xuất acid

###### A. Nhiễm toan do thể ketonic (ketacidosis)

1. Dái đường
2. Ngộ độc rượu
3. Đói

###### B. Nhiễm toan do tăng acid lactic

1. Thủ phát do suy tuần hoàn hoặc hô hấp
2. Bị các bệnh lý khác (xem bài)
3. Các thuốc và các độc tố
4. Thiếu men

###### C. Ngộ độc (salicylat, ethylen glycol, methanol).

###### II. Say thận

##### Khoảng trắng anion bình thường (tình trạng tăng clo máu)

###### III. Rối loạn chức năng ống thận

- A. Nhiễm toan do ống thận
- B. Thiếu nồng aldosteron
- C. Các thuốc lợi niệu "tích kẽm kali"

###### IV. Mất các chất kiềm

- A. 丧失
- B. Mất thông niệu quản - đại tràng xích ma
- C. Các chất ức chế men carbonic anhydrase

###### V. Uống quá nhiều clorua amoni và các acid amin chứa điện tích dương (cationic aminoacids)

Nhiễm toan có thể do dùng nhiều clorua amoni và lysin hoặc arginin hydrochlorua là những chất tạo acid cationic (11C) trong quá trình chuyển hóa. Khi nhiễm toan này cũng có thể xảy ra khi nuốt đường bằng đường tĩnh mạch bằng các dịch truyền chứa một lượng quá nhiều các acid amin mang điện tích dương như lysin, arginin và histidin.

**BIỂU HIỆN LÂM SÀNG ĐẶC TRUNG VÀ CHẨN ĐOÁN.** Có rất ít triệu chứng và dấu hiệu đặc hiệu cho nhiễm toan chuyển hóa. Chẩn đoán dựa vào nhận biết bệnh cảnh lâm sàng và các xét nghiệm phù hợp. Trong nhiễm toan chuyển hóa cấp tính, tăng thông khí thường thấy và đôi khi rất dữ dội (nhịp thở kiểu Kussmaul). Tuy vậy thường thì không thể phát hiện được hiện tượng tăng thông khí ở những bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa mạn tính qua khám thực thể dù có sự giảm thực sự PCO<sub>2</sub>. Nhiễm toan cấp tính nặng gây ra nhiều triệu chứng không đặc hiệu từ một mệt đến lú lẫn, đờ dần và hôn mê. Các biểu hiện tim mạch gồm: giảm khả năng co bóp cơ tim và giãn mạch dẫn đến suy tim và hạ huyết áp. Toan chuyển hóa mạn tính có thể không gây triệu chứng gì hoặc chỉ kèm theo một mệt, chán ăn mặc dù khó xác định những triệu chứng này là do bản thân nhiễm toan hay do bệnh chính.

Những biểu hiện đặc trưng về xét nghiệm là giảm bicarbonat huyết tương và pH máu, cùng giảm PCO<sub>2</sub> bù trú (xem hình 42-1). Tăng kali máu thường gặp do thoát kali từ tế bào vào máu. Hiện tượng này có thể chỉ lắp sự giảm nhiều kali (xem chương 41). Ảnh kali máu là một dấu mối của những bệnh có kèm theo mất nhiều kali như là chảy hoặc đái đường chẳng hạn, hoặc những bệnh mà cơ chế điều hòa kali của thận bị thương tổn như nhiễm toan do ống thận hoặc uống quá nhiều các thuốc ức chế men carbonic anhydrase.

Khi nguyên nhân toan chuyển hóa không rõ ràng qua bệnh sử và bệnh cảnh lâm sàng thì việc tính toán các anion không do được (khoảng trắng anion) có thể giúp ích cho chẩn đoán phân biệt. Lượng anion không do được được tính bằng nồng độ natri huyết tương trừ đi tổng lượng bicarbonat và clo huyết tương. Bình thường giá trị tính toán đó là từ 8 đến 16 mmol/l.

$$[\text{Na}^+] - (\text{Cl}^- + \text{bicarbonat}) = 8 - 16 \text{ mmol/l}.$$

Điện tích âm của protein huyết tương chủ yếu là albumin chiếm phần lớn lượng anion trong khoảng trắng này. Các anion phosphat, sulfat, acid hữu cơ chiếm phần nhỏ hơn con lại. Nếu nhiễm toan chuyển hóa do tăng sản sinh acid hoặc do say thận [(mục I và II) trong bảng 42-1] thì khoảng trắng anion thường tăng. Nếu nhiễm toan do tăng sản xuất acid thi tăng khoảng trắng anion là do tích lũy trong huyết tương những anion của các acid khác như như acetoacetat hoặc lactat là những chất được sản

sinh ra nhanh hơn được chuyển hóa hoặc đào thải. Khi suy thận khoảng trống anion tăng do các anion của acid hữu cơ, phosphat, sulfat không được đào thải đúng mức. Trong tất cả các kiểu còn lại của toan chuyển hóa (từ mục III đến mục V trong bảng 42-1), khoảng trống anion bình thường vì không tăng sản sinh và cũng không giảm đào thải các acid hữu cơ, sulfat, phosphat. Nồng độ clo huyết tương tăng lên bằng khoảng nồng độ bicarbonat huyết tương bị giảm (nhiễm toan tăng clo máu: hyperchlöremic acidosis).

Trong nhiễm toan ketonic do đái đường nhiều kiểu rối loạn toan kiềm có thể xảy ra, phụ thuộc căn bản giữa sự sản xuất các anion acid ketonic và sự thải trừ chúng qua thận. Trong đa số các trường hợp, có sự rối loạn chức năng thận nên các anion được giữ lại dẫn đến nhiễm toan tăng khoảng trống anion trong đó mức tăng các anion không do được của huyết tương khoảng chừng bằng mức giảm nồng độ bicarbonat. Những bệnh nhân mà chức năng thận không bị thương tổn có thể đến viện với một trong những nguyên nhân nhiễm toan tăng clo máu do thận thải trừ anion acid ketonic và giữ clo lại. Sau khi điều trị mất khối lượng và vì vậy sửa chữa rối loạn chức năng thận, đa số những bệnh nhân này có tăng clo máu với những mức độ nhất định do cùng cơ chế như trên.

## ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị nhiễm toan chuyển hóa phụ thuộc nguyên nhân và mức độ nặng. Trong suy thận mạn tính, nhiễm toan chuyển hóa nhẹ hoặc vừa không cần điều trị. Khi nồng độ bicarbonat huyết tương giảm dưới 15 meq/l, cần điều trị bằng cho uống các chất kiềm bicarbonat hoặc citrat natri. Liều lượng tăng dần tới khi nồng độ bicarbonat huyết tương ở mức 18 đến 20 meq/l. Ở nồng độ này, một số bệnh nhân có vẻ cải thiện về mặt triệu chứng, và sự mệt mỏi, chán ăn, yếu đuối có xu hướng giảm đi. Phải để chừng trình kiềm hóa huyết tương quá nhanh làm xuất hiện tetany. Lượng natri dư thừa cho cộng với các chất kiềm sẽ làm tăng huyết áp hoặc phổi nặng thêm. Ở những bệnh nhân *nhiễm toan do ống thận*, loại 1 (ống luộn xa) nhiễm toan phải được điều trị càng hoà chính càng tốt để tránh tăng canxi niệu, nhuyễn xương, ú đong canxi tại thận (nephrocalcosis) và sói thận. Trong nhiễm toan do ống thận loại 2 (ống luộn gần), thường không cần điều trị (xem chương 228). Bệnh nhân bị suy

hỏi cấp, thông thường cũng không cần phải điều trị nhiễm toan đặc hiệu. Lọc máu được tiến hành để điều trị suy thận, phải duy trì nồng độ bicarbonat huyết tương phù hợp.

*Nhiễm toan thế ketonic* do đái đường đáp ứng nhanh với insulin nên đa số trường hợp không cần điều trị bằng các chất kiềm (xem chương 327). Tuy vậy, khi nhiễm toan quá nặng (pH dưới 7,1 hoặc nồng độ  $[HCO_3^-]$  dưới 6-8 meq/l), thì điều trị bicarbonat đường tĩnh mạch là đúng. Nhiễm toan do ceton kết hợp với nghiện rượu đáp ứng nhanh với truyền đường và muối. Không cần insulin và cũng không được cho các chất kiềm trừ khi nhiễm toan quá nặng. Nhiễm toan tăng ceton do đái thường nhẹ và không đòi hỏi điều trị đặc hiệu.

*Nhiễm toan tăng acid lactic* thường bắt đầu suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn sẽ được hồi phục nếu điều trị bệnh chính thành công (xem chương 328). Vì loại nhiễm toan này hay kết hợp với suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn nặng nên tỷ lệ tử vong thường cao. Nhiễm toan tăng acid lactic xảy ra trong các bệnh khác thường không đáp ứng với điều trị. Dựa nhanh hàng vài trăm meq chất kiềm vào cơ thể có thể làm tăng nồng độ bicarbonat huyết tương ở một vài bệnh nhân nhưng ở những bệnh nhân khác tăng sản xuất acid lactic nhanh đến mức việc điều trị nhiễm toan trở thành khó khăn. Khi dùng quá nhiều chất kiềm gây quá tải tuần hoàn thì lọc máu có thể là có ích. Dù đưa kiềm vào nhanh, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này vẫn cao.

*Nhiễm toan do ống thận* hoặc do mất dịch tiết chứa nhiều kiềm ở phần trên ống tiêu hóa thường đi kèm mất khối lượng và mất kali. Cần phải điều trị các loài rối loạn điện giải này bằng truyền tĩnh mạch thích ứng với từng loại bất thường đặc hiệu của bệnh nhân. Một số điểm chung về điều trị bằng các chất kiềm đáng được nhấn mạnh. Thường nên bắt đầu bằng đường uống 1g bicarbonat natri, 3 lần mỗi ngày và tăng liều dần để duy trì nồng độ bicarbonat huyết thanh ở mức thích hợp. Một số bệnh nhân thấy bicarbonat natri gây khó chịu đường tiêu hóa trên. Dung dịch 10% citrat natri có thể dễ chịu hơn. Trong điều trị nhiễm toan chuyển hóa cấp tính bằng đường tĩnh mạch, bicarbonat là thuốc được ưu dùng. Lượng bicarbonat cần cho phụ thuộc mức độ nhiễm toan và những rối loạn nồng độ natri huyết thanh phối hợp. Thường thì nồng độ bicarbonat từ 50 đến 150 meq/l có thể là đạt khi bổ sung 1 đến 3 ống bicarbonat natri vào dung dịch đường. Nồng độ

bicarbonat trong các ống này là 1000 meq/l (50 meq/50ml). Các dung dịch bicarbonat này không bao giờ được cho mà không hòa trung khi điều trị nhiễm toan vi truyền nhanh sẽ gây loạn nhịp tim nặng thậm chí gây tử vong, đặc biệt nếu cho một khối lớn qua ống thông tĩnh mạch trung tâm. Tổng lượng kiềm cần thiết để nâng nồng độ bicarbonat huyết tương có thể đánh giá nhờ hiệu quả điều trị giảm nặng toan. Khoảng một lượng acid tương đương bình như bị trung hòa bởi bicarbonat ngoại bào và các chất đậm đặc khác (khi nhiễm toan nặng, một lượng acid lớn hơn có thể được trung hòa trong tế bào). Vì vậy, tinh lượng kiềm cần thiết hợp lý bằng cách cho rằng khoảng một nửa sẽ nhận các proton trong các chất đậm đặc ngoại bào và sẽ bị phá hủy, nửa còn lại sẽ làm tăng nồng độ bicarbonat huyết tương. Cho nên, cách tính sẽ là: milimol bicarbonat cần thiết bằng mức tăng nồng độ huyết tương mong muốn (milimol/l) nhân với 40% trọng lượng cơ thể. Con số 40% đại diện cho 2 lần lượng dịch ngoại bào. Thường không nên truyền đủ lượng kiềm để nâng nồng độ bicarbonat huyết tương đến mức bình thường. Vì quá tải natri có thể gây nên những tác dụng phụ như: nhiễm độc tim do hạ kali máu ở những người đã có mệt kali sán, tetani ở những bệnh nhân suy thận hoặc hạ canxi máu và suy tim xung huyết. Hơn nữa, có thể xảy ra nhiễm kiềm. Nồng độ bicarbonat dịch não tuy không cần bằng với huyết tương ngay. Vì trung tâm hô hấp đáp ứng với cả tinh acid của máu lẫn dịch não tuy nhiên vẫn tăng không khí ở một mức độ nhất định khi bicarbonat huyết tương đang tăng. Nhiễm kiềm hô hấp loại này đôi khi có thể tồn tại một số ngày sau khi điều trị suy chuyển hóa. Trong nhiễm toan cấp tính do sản sinh quá mức các acid do chuyển hóa, việc điều trị thành công các rối loạn tiền phát sẽ làm biến đổi chuyển hóa nhanh chóng lactat và các thê acetat thành bicarbonat. Vì thế dùng lượng quá lớn bicarbonat sớm trong điều trị sẽ có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa về sau, khi bicarbonat nội sinh đã được tái thiết do cải thiện chuyển hóa.

## NHIỄM KIỀM CHUYỂN HÓA

**SINH LÝ BỆNH HỌC** Nhiễm kiềm chuyển hóa thường khởi đầu do mất nhiều acid qua đường da dày và thận. Tuy nhiên việc đào thải bicarbonat khi nồng độ trong huyết tương cao thường là nhanh đến mức sự nhiễm kiềm sẽ không kéo dài trừ khi có sự tăng cường tái hấp thu bicarbonat hoặc tiếp tục sản sinh các chất kiềm với tốc độ cao. Trên lâm sàng, việc duy trì nhiễm kiềm chuyển hóa thường gặp nhất

là do kích thích tái hấp thu bicarbonat vì thiếu khói hít (thiếu clo). Trong khi mất khói lượng việc giữ natri tại thận chiếm vị trí cao hơn các cơ chế hàng định nội môi khác như sửa chữa nhiễm kiềm. Vì trong nhiễm kiềm, một lượng lớn natri huyết tương gắn liền với bicarbonat nên sự hấp thu hoàn toàn lượng natri được lọc ra đòi hỏi phải hấp thu cả bicarbonat nữa. Nhiễm kiềm tồn tại cho tới khi mất khói lượng được sửa chữa nhờ dùng cloru natri. Chất này làm giảm tính hóa muối của ống thận và cung cấp clo làm anion thay thế để tái hấp thu cùng với natri, bicarbonat dư thừa từ đó mới được đào thải cùng với natri.

Bảng 42-2. Các nguyên nhân nhiễm kiềm chuyển hóa

- I. Kết hợp với mất khói lượng (vô clorua)
  - A. Nôn hoặc dẫn lưu dạ dày
  - B. Dùng thuốc lợi niệu
  - C. Nhiễm kiềm sau tăng thân huyết
- II. Kết hợp với cường nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng (hyperadrenocorticism)
  - A. Hội chứng Cushing
  - B. Cường aldosteron tiền phát
  - C. Hội chứng Bartter
- III. Mất kali nặng
- IV. Dưa vào quá nhiều kiềm
  - A. Cấp tính
  - B. Hội chứng sùa - kiềm

Có thể chủ yếu khác có thể kéo dài nhiễm kiềm chuyển hóa là cường nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng (hypermineralocorticoidism). Các corticoid chuyển hóa khoáng kích thích bài tiết ion hydro tại thận. Ở những bệnh nhân có hoạt tính corticoid chuyển hóa khoáng quá tăng, sự tăng bicarbonat huyết tương khởi đầu bằng tăng mất các proton qua nước tiểu như các amoni và các acid chuẩn đã được. Kích thích bài tiết acid tại ống thận cũng tăng tái hấp thu bicarbonat và vì thế duy trì tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa. Bệnh nhân cường nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa thường không bị thiếu hụt khói lượng hoặc thiếu hụt clo. Vì vậy loại nhiễm kiềm chuyển hóa này không đáp ứng với điều trị bằng natri clorua.

Mối liên quan giữa kiềm chuyển hóa và kali chưa

được hiểu biết đầy đủ. Nhiễm kiềm và hạ kali máu thường xuất hiện đồng thời với nhau. Nhiễm kiềm có thể gây hạ kali và mất kali then cơ chế dưới nêu trong chương 41. Mất kali, mất kali có thể giúp kiềm chuyển hóa tồn tại vì kích thích bài tiết acid tại ổng thận và vi thể tăng tái hấp thu bicarbonat. Liệu mất kali đơn thuần có gây nên nhiễm kiềm chuyển hóa hay không, điều này chưa biết rõ và nếu có như vậy, thường phải là giảm kali rất nặng.

Bù trù bằng kali hấp bị hạn chế trong nhiễm kiềm chuyển hóa. Thông khi phế nang thì giảm còn PCO<sub>2</sub> tăng. Tuy nhiên, do đáp ứng này bị tình trạng giảm oxy máu (hypoxia) hạn chế, nên PCO<sub>2</sub> ít khi lên được đến mức 50-55 mmHg.

**MỆNH SINH.** Các nguyên nhân chính của nhiễm kiềm chuyển hóa được nêu trong bảng 42-2. *Natri và dẫn lưu dạ dày* thường chỉ gây nên nhiễm kiềm nhẹ hoặc vừa. Nhưng với một số bệnh nhân, đặc biệt những người tăng bài tiết acid dạ dày, tức là bị loét dạ dày tăng acid hoặc hội chứng Zollinger-Ellison có thể bị nhiễm kiềm rất nặng. Việc mất acid chlorhydric của dịch vị mô đầu cho nhiễm kiềm. Nước và clorua natri mất qua chất nôn hoặc dịch hút từ dạ dày. Lúc đầu, natri cũng bị mất qua nước tiêu đi đôi với giá tăng bài tiết bicarbonat (do nồng độ bicarbonat huyết tương cao hơn so với tái hấp thu của ổng thận). Các quá trình này gây thiểu khói lượng (clo) và làm tăng tái hấp thu bicarbonat ở ổng thận vì thế nồng độ bicarbonat huyết tương được duy trì ở mức cao do mất acid chlorhydric từ dạ dày.

Nhiễm kiềm có thể gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng bất cứ *Thuốc lợi niệu* nào ngoại trừ những thuốc ức chế đặc hiệu tái hấp thu bicarbonat như acetazolamide hoặc ức chế bài tiết các cation tại ổng thận như spironolactone hay triamteren. Các thuốc lợi niệu làm giảm khói lượng ngoại bào, ức chế tái hấp thu clo ở quả thận hoặc ổng thận xa, nên làm tăng lượng dịch đến ổng thận và các đoạn cầu thận xa hơn. Thiếu khói lượng và cường aldosterone di kèm gây kích thích bài tiết proton ở các đoạn này tạo ra và duy trì tình trạng nhiễm kiềm. Nhiễm kiềm do uống các thuốc lợi niệu thường nhẹ. Dưa nhanh một lượng thuốc lợi niệu mạnh như acid ethacrynic vào đường tĩnh mạch bệnh nhân đang ăn chế độ kiêng natri có thể khiến nhiễm kiềm nặng hơn do mất nhanh clorua natri qua nước tiêu. Giảm đột ngột khói lượng ngoại bào làm tăng nồng độ bicarbonat huyết tương. Việc đào thải bicarbonat dư thừa qua thận được ngăn chặn theo cơ chế đã nêu ở phần trên.

Những bệnh nhân bị tăng thận huyết (hypercapnia) mạn tính do suy hô hấp có nồng độ bicarbonat huyết tương cao (xem "nhiễm toan hô hấp" ở dưới). Nếu hô hấp được cải thiện thì PCO<sub>2</sub> giảm ngay. Tuy vậy, việc đào thải qua nước tiểu bicarbonat dư thừa sinh ra trước đó nhờ các cơ chế bù trù của thận thường phải qua nhiều ngày. Ở những bệnh nhân đang ăn chế độ hạn chế muối hoặc điều trị thuốc lợi niệu mà bị thiếu khói lượng (hoặc clo) thì *nhiễm kiềm sau tăng thận huyết* loại này có thể tồn tại rất lâu trừ phi được bổ sung natri và kali clorua qua chế độ ăn. Cơ chế loại này cũng giống như cơ chế gây nhiễm kiềm dài ngày do nôn đã mô tả trên đây.

Nhiễm kiềm thay đổi ở mức độ khác nhau ở những bệnh nhân có tăng hoạt tính nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng. Thường có nhiễm kiềm rất nhẹ hoặc vừa ở những bệnh nhân có hội chứng Cushing hoặc cường aldosteron tiền phát. Nhiễm kiềm nặng hơn có thể gặp ở những bệnh nhân bị tăng nồng độ thượng thận nặng có u bài tiết ACTH kèm theo như ung thư xuất phát từ phế quản. Nhiễm kiềm vẫn phải là diễn hình ở những bệnh nhân bị hội chứng Bartter.

Đó là nhiễm kiềm và giảm kali máu thường đi kèm với nhau nhưng giảm kali máu nhẹ và vừa không gây nhiễm kiềm chuyển hóa kéo dài. Tuy vậy, giảm kali máu quá nặng (nồng độ kali huyết tương từ 2 meq/l trở xuống) có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Nhiễm kiềm kiểu này không đáp ứng với điều trị bằng clorua natri mà chỉ đáp ứng với điều trị bằng kali thiol.

Vì những lý do đã nêu, nhiễm kiềm do đưa chất kiềm vào không tồn tại lâu trù phi cho lượng quá lớn. Khi chức năng thận bị hư biến, có thể bị nhiễm kiềm khi đưa vào một lượng kiềm nhỏ. Đó chính là cơ chế của hiện tượng nhiễm kiềm trong hội chứng sỏi - kiềm, trong đó, bệnh thận tăng canxi máu và nhiễm kiềm xảy ra do thu nhận vào một lượng lớn chất kiềm dễ hấp thu. Bệnh thận làm hạn chế sự đào thải bicarbonat nên duy trì tình trạng nhiễm kiềm.

**NHỮNG MẾT LÂM SÀNG ĐẶC TRUNG VÀ CHẨN ĐOÁN** Không có các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng đặc hiệu. Nhiễm kiềm nặng có thể gây vô cảm (asphyx), lú lẫn, đỡ dần. Nếu canxi huyết thanh ở mức độ giới hạn hoặc hạ, nhiễm kiềm nhanh sẽ gây tetani. Chẩn đoán nhiễm kiềm chuyển hóa phụ thuộc sự nhận biết bệnh cảnh lâm sàng và các xét nghiệm phù hợp. Nồng độ bicarbonat huyết tương tăng, PCO<sub>2</sub> tăng khoảng 0,6 mmHg khi tăng bicarbonat 1 meq/l. Việc tăng PCO<sub>2</sub> không đủ để

ngân tăng kali máu (xem hình 42-1). Nồng độ kali huyết tương thường giảm nên điện tâm đồ thường cho thấy những thay đổi sóng T và sóng U đặc hình của giảm kali máu (chương 178). Những thay đổi này có thể do chính bản thân nhiễm kiềm hoặc kết hợp với những biến đổi chuyển hóa kali. Dù nồng độ bicarbonat huyết tương tăng nhưng pH nước tiểu thường dưới 7 ở những bệnh nhân bị nhiễm kiềm chuyển hóa dai dẳng. Hiện tượng "toàn niệu nghịch thường" (paradoxical aciduria) này phản ánh thực tế là sự tái hấp thu bicarbonat vẫn là phải tăng lên nếu nhiễm kiềm chuyển hóa vẫn duy trì.

Chẩn đoán phân biệt thường dựa vào các đặc điểm lâm sàng như bệnh sử có nền hoặc những biểu hiện của hội chứng Cushing. Do nồng độ clo niệu có thể là đâu mới có ích nếu chẩn đoán chưa rõ ràng. Khi nhiễm kiềm kết hợp với giảm khối lượng (mục I bảng 42-2) thì clo niệu thường thấp dưới 10 meq/L Khi nhiễm kiềm là do cường vỏ thượng thận (hyperadrenocorticism) hoặc do giảm kali nặng (mục II và mục III), clo niệu thường cao hơn từ 20 meq/L trở lên.

**ĐIỀU TRỊ** Nhiễm kiềm chuyển hóa nhẹ và vừa ít khi đòi hỏi điều trị đặc hiệu. Ở những bệnh nhân nhiễm kiềm do nguyên nhân từ dạ dày, truyền dung dịch mẫn thường là đủ để tăng cường sự đào thải bicarbonat qua thận và chữa nhiễm kiềm theo cơ chế đã nêu trên. Dùng clorua kali cũng có ích để điều trị và phòng nhiễm kiềm ở những bệnh nhân này và ở những người bị nhiễm kiềm do điều trị thuốc lợi niệu. Ở những bệnh nhân bị tăng năng tuyển thượng thận, nhiễm kiềm được điều trị nhờ điều trị đặc hiệu bệnh chính này. Trong hội chứng Barter, hạ kali máu, bao phủ kali và nhiễm kiềm có thể được sửa chữa một phần nhờ điều trị các chất ức chế men prostaglandin synthetase như indomethacin. Bất cứ khi nào nhiễm kiềm và giảm kali xuất hiện đồng thời, thì phải điều trị giảm kali máu bằng clorua kali mà không dùng muối kali hữu cơ.

Trong một số hiếm trường hợp nhiễm kiềm chuyển hóa do mất dịch vị kéo dài, mức độ mẫn dịch vị nhiều khi nặng đòi hỏi phải được điều trị bằng các thuốc gây toàn bộ bằng đường tĩnh mạch. Trong những trường hợp như vậy, có thể truyền chậm acid etohydric loãng hoặc các chất gây toàn hém như clorua amoni, hoặc hydrochlorous arginin. Nhưng đa số bệnh nhân này có thể tránh phải điều trị các chất toàn hém bằng cách cho clorua natri hoặc clorua kali một cách phù hợp. Đối với những bệnh nhân đã thừa khối lượng hoặc cần tránh quá tải khối lượng thì có thể điều trị bằng acetazolamide để tăng cường đào thải bicarbonat qua thận.

## NHIỄM TOAN HÓA HẤP

**SINH LÝ BỆNH HỌC:** Suy giảm thông khí làm tăng PCO<sub>2</sub> ngay vì sự sản sinh chất này theo con đường chuyển hóa diễn ra rất nhanh. Nhiễm toan hô hấp cấp tính được điều biến trong một giới hạn nào đó nhờ các chất đậm đặc chức. Như được thấy từ đường đánh dấu nhiễm toan hô hấp cấp tính trong hình 42-1, hiện tượng đậm đặc thi tại tổ chức chỉ làm tăng nhẹ bicarbonat huyết tương khoảng 1 meq/L nếu PCO<sub>2</sub> tăng 10 mmHg. Nếu tăng thận huyết vẫn tồn tại, thì khả năng đào thải acid của thận được tăng cường và tái hấp thu bicarbonat được kích thích. Qua nhiều ngày, bicarbonat huyết tương có thể tăng 3 meq/L khi PCO<sub>2</sub> tăng 10 mmHg. Vì thế bạn chế được mức độ toàn máu. Tăng nồng độ bicarbonat huyết tương nhờ tăng hoạt tính thận thấy được qua sự khác biệt giữa các đường đánh dấu nhiễm toan hô hấp mạn tính và nhiễm toan hô hấp cấp tính.

**BỆNH SINH** (xem thêm bảng 215-1)

Nhiễm toan hô hấp cấp xảy ra bất cứ khi nào có giảm thông khí đột ngột. Nguyên nhân gồm ức chế trung tâm hô hấp do bệnh não, do thuốc, rối loạn thần kinh có và ngừng hô hấp tuần hoàn. Nhiễm toan hô hấp mạn tính xảy ra trong các bệnh phổi như tràn khí mạn tính, viêm phế quản vi trong các bệnh này có sự bất tương xứng giữa thông khí và tưới máu nên thông khí phế nang hiệu ứng bị giảm. Tăng thận huyết mạn tính cũng có thể do giảm thông khí phế nang tiên phát hoặc do giảm thông khí phế nang vi quá béo phì (hội chứng Pickwick). Những bệnh cấp hay mạn tính có đặc điểm chủ yếu là hạn chế quá trình trao đổi khí như xơ phổi mạn tính, viêm phổi, phì phổi thường gây giảm thận huyết (hypocapnia) hơn là tăng thận huyết. Trong những bệnh này, giảm oxy máu kích thích tăng thông khí. Vì CO<sub>2</sub> dễ khuếch tán hơn O<sub>2</sub> nhiều nên sự thay đổi CO<sub>2</sub> được tăng cường dù có sự ngắn cảm trao đổi khí. Tăng thận huyết chỉ xảy ra khi có sự môi giới về hô hấp hoặc có bệnh cục kỹ năng.

**NHỮNG NÉT ĐẶC TRUNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN** Thường khó tách biệt những biểu hiện của nhiễm toan hô hấp với những biểu hiện giảm oxy máu phổi hợp. Tăng thận huyết vừa phải, đặc biệt nếu xảy ra tử tú, có lẽ không có biểu hiện lâm sàng đặc hiệu nào. Khi PCO<sub>2</sub> vượt quá 70 mmHg, bệnh nhân trở nên lú lẫn, u ám ngày càng tăng. Có thể gặp giảm vận động. Phu gai có thể xuất hiện, hình như do tăng áp lực nội soi dưới tác dụng của gián mạch não là nét rất đặc biệt của tăng thận huyết. Có thể thấy giãn các mạch máu kết mạc và

trên mịn.

Chẩn đoán nhiễm toan hô hấp cấp tính thường rõ qua quan sát lâm sàng, đặc biệt nếu hô hấp bị tắc rít rõ rệt. Bằng chứng labo cần để khẳng định là tăng PCO<sub>2</sub>. Toan máu thường gặp ở những bệnh nhân bị tăng thân huyết cấp tính. Nhiễm toan trong ngừng tuần hoàn và hô hấp cấp tính thường là phối hợp giữa toan chuyển hóa tăng acid lactic và toan hô hấp cấp tính. Những bệnh nhân tăng thân huyết mạn tính thường bị tăng acid máu. Tuy vậy, một số người tăng thân huyết mạn tính nhẹ hoặc trung bình có thể có pH bình thường, thậm chí có pH hơi tăng như có thể thấy trong hình 42-1. Cứ thế các hiện tượng bù trừ đầy đủ hoặc "bù trừ quá mức" trong các trường hợp này vẫn chưa biết. Tuy nhiên, pH tăng đáng kể ở những bệnh nhân tăng thân huyết mạn tính hầu như bao giờ cũng do biến chứng nhiễm kiềm chuyển hóa gây ra. Các thuốc lợi niệu, chế độ ăn hạn chế muối và nhiễm kiềm sau tăng thân huyết là những nguyên nhân phổ biến của loại rối loạn toan-kiềm phổ biến này.

Vì có khác biệt giữa nồng độ bicarbonat huyết tương trong tăng thân huyết cấp và mạn tính nên việc nhận định đúng các thương số toan kiềm trong nhiễm toan hô hấp phải phụ thuộc vào thông tin lâm sàng.

**ĐIỀU TRỊ** Quan điểm hợp lý duy nhất đối với điều trị nhiễm toan hô hấp là chữa bệnh chính. Trong ngừng tuần hoàn hô hấp, người ta phải tri việc truyền nhanh chất kiềm. Trong những trường hợp khác, việc truyền kiềm nhanh không mang lại hiệu quả thực tế điều trị nhiễm toan hô hấp.

## NHIỄM KIỀM HÔ HẤP

**SINH LÝ BỆNH HỌC** Giảm cấp tính nồng độ CO<sub>2</sub> làm giải phóng ion hyđen khỏi các chất ôm tinh chua, hạn chế được tăng kiềm mato nhỏ giảm bicarbonat huyết thanh. Nhiễm kiềm cấp tính cũng tăng cường phân hủy glucose, tăng sản sinh acid lactic và acid pyruvic làm hạ bicarbonat huyết thanh và làm tăng nồng độ huyết tương của các anion tương ứng lên 1 hoặc 2 milimol. Trong giảm thân huyết mạn tính, bicarbonat huyết tương giảm nhiều hơn vì PCO<sub>2</sub> tăng ức chế tái hấp thu và sản sinh bicarbonat tại ổng thận. Cũng như trong nhiễm toan hô hấp, sự bù trừ đầy đủ hơn trong trạng thái cấp tính (hình 42-1). Trong giảm thân huyết cấp tính, bicarbonat huyết tương hạ 4 đến 5 meq/l khi PCO<sub>2</sub> giảm 10 mmHg. Sự giảm nồng độ bicarbonat huyết tương do hoạt động bù trừ của thận nhìn thấy được qua sự khác nhau giữa các đường đánh dấu nhiễm kiềm hô hấp cấp và mạn tính trong hình 42-1.

**BỆNH SINH** Nhiễm kiềm hô hấp là do tăng thông khí cấp và mạn tính dẫn tới giảm PCO<sub>2</sub>. Các nguyên nhân nhiễm kiềm hô hấp được trình bày trong bảng 42-3.

### BẢNG 42-3. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp

#### I. Giảm oxy máu

- A. Cấp tính (như viêm phổi, hen, phu phổi).
- B. Mạn tính (như xơ phổi, bệnh tim bẩm sinh có tim, ở trên cao).

#### II. Kích thích trung tâm hô hấp

- A. Lo sợ
- B. Sốt
- C. Ngộ độc salicylat
- D. Bệnh não, u não, viêm não, v.v...).

#### III. Giảm sức

- JV. Nhiễm trùng huyết do vi khuẩn Gram âm
- V. Xơ gan
- VI. Cò thai

#### VII. Thông khí nhàn tạo quá mức

**NHỮNG NÉT ĐẶC TRUNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN** Phụ thuộc vào mức độ nặng và sự diễn biến cấp tính, tăng thông khí có thể có hoặc không biểu hiện lâm sàng. Trong nhiễm kiềm hô hấp cấp tính, hình ảnh lâm sàng đặc biệt hơn: bệnh nhân than phiền về đị cảm, tê bì, kiến bò, đau đầu nhẹ và nếu nhiễm kiềm khá nặng, có biểu hiện tetani. Nhiễm kiềm trực tiếp làm tăng tính dễ bị kích thích của thần kinh cơ. Chánh tác dụng này, hơn là do giảm nhẹ nồng độ canxi ion hóa huyết tương do nhiễm kiềm gây nên, có lẽ là nguyên nhân chính của tetani. Nhiễm kiềm hô hấp nặng có thể gây tử tồn hoặc mất ý thức có lẽ vì co thắt mạch não do giảm thân khí máu.

Chẩn đoán có thể nghi ngờ qua bệnh cảnh lâm sàng nhưng phải được khẳng định bằng định lượng nồng độ bicarbonat huyết tương. Người ta thấy giảm thân huyết đi cùng với nhiều mức độ kiềm máu khác nhau. Nồng độ bicarbonat huyết tương giảm nhưng ít khi xuống dưới 15 mmol/l.

**ĐIỀU TRỊ** Điều trị thành công duy nhất nhiễm kiềm hô hấp là loại trừ bệnh chính. Trong hội chứng tăng thông khí cấp tính, thi đặng thuốc an thần, an ủi người bệnh, và nếu các triệu chứng khá nặng, cho thở lại qua một túi nhỏ, thường chấm dứt được cơn.

## Mục 7. Những thay đổi bệnh lý trong chức năng sinh sản và sinh dục

### 43. RỐI LOẠN KINH NGUYỆT VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG SINH DỤC Ở PHỤ NỮ

Những bệnh liên quan đến đường sinh dục phụ nữ thông thường có thể phân loại thành rối loạn kinh nguyệt, đau tiêu khung, rối loạn chức năng sinh dục hay vô sinh. Tuy nhiên, một rối loạn đơn độc như u cơ tròn tử cung chẳng hạn có thể biểu hiện bằng triệu chứng thuộc một hoặc nhiều bệnh nói trên. Ngoài ra, rối loạn hoạt động sinh dục có thể xen lẫn với những bệnh khác theo nhiều cách khác nhau. Một mặt, ở những phụ nữ có những bệnh liên quan tới những chức năng khác của đường sinh dục thì vẫn dễ có biến thi thực sự lại là rối loạn tình dục trầm trọng hay mâu thuẫn về hôn nhân. Mặt khác, những phụ nữ có biểu hiện bệnh thực thể nặng ở tiêu khung, như viêm tiêu khung thì có thể có vấn đề về chức năng tình dục như giao hợp khó và đau chấn hạn, trên thực tế nó chỉ là một biểu hiện nhẹ của bệnh cơ bản.

Hoạt động sinh sản bình thường phụ thuộc vào tác động phù hợp của hệ thống thần kinh trung ương, các tuyến nội tiết và các cơ quan sinh dục, nên những bất thường về chu kỳ kinh nguyệt, rối loạn về chức năng sinh dục và vô sinh đều có thể là hậu quả của những rối loạn toàn thân và rối loạn tâm lý cũng như những khuyết tật nguyên phát ở các cơ quan nội tiết và sinh sản. Những thay đổi về nội tiết và sinh lý - bình thường hay bất thường - gặp trong tuổi dậy thì, trong tuổi hoạt động sinh dục và trong tuổi mãn kinh được bàn đến trong chương 331. Trong tâm của chương này là đánh giá bước đầu về những phụ nữ có rối loạn đường sinh sản.

#### RỐI LOẠN KINH NGUYỆT

Các rối loạn kinh nguyệt có thể chia thành chèn chảy máu tử cung bất thường và chèn vô kinh.

#### Chảy máu tử cung bất thường

Chu kỳ kinh nguyệt được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu kỳ kinh này đến khi bắt đầu kỳ kinh sau. Những phụ nữ bình thường ở lứa tuổi hoạt động sinh dục, thời gian trung bình là  $28 \pm 3$  ngày, thời gian kinh trung bình là  $4 \pm 2$  ngày, lượng máu mất trung bình là 40-100 ml. Trong suốt thời gian từ tuổi dậy thì đến tuổi mãn kinh, hầu hết các phụ nữ đều thấy có một hoặc nhiều đợt có chảy máu tử cung bất thường. Điều này định nghĩa cho bất cứ loại chảy máu nào vượt quá về lần số thời gian và lượng máu mất như đã mô tả ở trên. Việc quyết định xem một người chảy máu bình thường hay không là dựa vào mức độ trầm trọng và lần số những đợt chảy máu bất thường.

Khi nghĩ có chảy máu tử cung, điều chủ yếu trước tiên là phải xác định xem máu do người bệnh quan sát thấy có phải là chảy máu từ niêm mạc tử cung ra hay không. Phải loại trừ tất cả những nguồn chảy máu tử trực tràng, bàng quang, cổ tử cung và âm đạo. Một khi đã xác định được là máu chảy từ tử cung ra, thì còn phải loại trừ những rối loạn liên quan đến thai nghén (như dọa sẩy, sẩy thai sót rau hay chửa ngoài tử cung) bằng cách khám thực thể và làm các xét nghiệm thích hợp. Chảy máu bất thường ở tử cung cũng có thể là biểu hiện khởi đầu hay biểu hiện chính của một dị tật chèn máu toàn thân. Những nguyên nhân còn lại của chảy máu bất thường ở tử cung sẽ rơi vào hai loại chung: loại có kèm những vòng kinh có phóng noãn và loại có kèm những vòng kinh không phóng noãn.

**NHỮNG CHU KỲ KINH NGUYỆT CÓ PHÓNG NOÃN** Chảy máu tử cung kèm những chu kỳ có phóng noãn thường xảy ra tự nhiên, đều đặn, có thể biết trước về thời gian và lượng máu chảy, và thường là có cảm giác khó chịu. Chảy máu trong những chu kỳ có phóng noãn là do sự progesteron vào cuối giai đoạn hoảng thể với điều kiện niêm mạc tử cung đã được estrogen tác dụng từ trước trong giai đoạn nang noãn của chu kỳ. Khi có những rối loạn về

bệnh cảnh chảy máu kinh nguyệt mà chu kỳ kinh vẫn đều thi ngắn nhau thông thường là bệnh thực thể ở trên đường dẫn máu ra ngoài. Thí dụ: những tình huống ra huyết đều nhưng kéo dài và nhiều thường là do những bất thường ở tử cung như u xơ tử cung dưới niêm mạc, lạc nội mạc tử cung ở cổ tử cung hay polip niêm mạc tử cung. Một khác, nếu kinh nguyệt đều, biết trước được là lượng máu sẽ ít hay chỉ nhỏ giọt thì thường là do dinh dưỡng tử cung hay chít cổ tử cung. Chảy máu từng đợt xen giữa những chu kỳ kinh nguyệt có phóng noãn thường do những tổn thương ở cổ tử cung và ở niêm mạc tử cung.

**NHỮNG CHU KỲ KINH NGUYỆT KHÔNG PHÓNG NOẢN** Chảy máu tử cung xảy ra không đều và không biết trước được về lượng máu và thời gian kéo dài của chảy máu được gọi là chảy máu tử cung do rối loạn cơ năng. Thường không kèm theo đau. Chảy máu tử cung do rối loạn cơ năng này thường là hậu quả của sự không chín nang noãn kèm theo không phóng noãn, xảy ra bất chợt hoặc mạn tính. Sự xup đỡ tạm thời của những hoạt động đồng bộ vùng dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng về nội tiết cần thiết cho những chu kỳ có phóng noãn hay xảy ra nhất vào những năm mới bắt đầu hành kinh, xung quanh thời kỳ mãn kinh hoặc thử phát của những kích động khác nhau hay bệnh tật xen kẽ. Chảy máu tử cung do rối loạn cơ năng trong tuổi sinh sản có thể xảy ra trong nhiều bệnh thực thể tác động lên chức năng của buồng trứng, và hay gặp nhất là do tụt estrogen giữa kỳ. Chảy máu do tụt estrogen xảy ra khi có sự kích thích liên tục và kéo dài của estrogen lên niêm mạc tử cung mà không được làm giảm do tụt progesteron một cách có chu kỳ. Thí dụ: sự sản sinh estrogen một cách không có chu kỳ không kèm theo phóng noãn có thể gặp trong bệnh buồng trứng đa nang.

**VÙ KINH** Được gọi là vù kinh khi không thấy hành kinh vào tuổi 16, không cần quan tâm đến việc có hay không có những tình chất sinh dục phụ. Cũng gọi là vù kinh khi sau 6 tháng không hành kinh ở một người phụ nữ đã từng có kinh nguyệt đều trước đó. Gọi là vù kinh nguyên phát khi người phụ nữ chưa hành kinh lần nào; nếu mất kinh thì gọi là vù kinh thứ phát. Vì có một số rối loạn có thể vừa gây vù kinh nguyên phát, vừa gây vù kinh thứ phát, nên chúng tôi thích cách xếp loại chức phận dựa trên tính chất của khuyết tật, gọi là khuyết tật giải phẫu

của đường dẫn máu (tử cung, cổ tử cung hay âm đạo), suy tổn ở buồng trứng và chứng không phóng noãn mạn tính.

**Khuyết tật của đường dẫn máu** gồm những khuyết tật bẩm sinh của âm đạo, màng trinh không thủng, vách ngăn ngang âm đạo, chít cổ tử cung, dinh dưỡng tử cung, không có âm đạo hoặc không có tử cung và tử cung kém phát triển. Chẩn đoán một khuyết tật giải phẫu thường dựa vào khám thực thể và xác nhận bằng cách cho estrogen kết hợp với progestagen trong 21 ngày mà vẫn không thấy ra huyết.

Những nguyên nhân của *suy tổn buồng trứng* gồm có khô phát triển buồng trứng, thiếu hụt 17 alpha-hydroxylaza hay 17,20-desmolaza, hội chứng buồng trứng đối kháng và suy tổn sớm buồng trứng. Suy tổn buồng trứng gồm những rối loạn trong đó buồng trứng thiếu các tế bào mầm và những tế bào mầm đối kháng với FSH (hormon kích thích nang noãn). Chẩn đoán suy tổn buồng trứng gây vô kinh được xác định khi lượng FSH trong huyết tương cao hơn 40 milli đơn vị quốc tế/ml (mIU/ml).

Những phụ nữ có tình trạng *không phóng noãn mạn tính* (không phóng noãn kéo dài) sẽ không phóng noãn tự nhiên, nhưng có khả năng phóng noãn nếu được điều trị thích hợp. Ở một số bệnh nhân không phóng noãn mạn tính, sự sản sinh estrogen vẫn bình thường, nhưng estrogen này không được chế tiết một cách có chu kỳ. Ở những bệnh nhân khác, sự sản sinh estrogen đã thiếu hụt.

Những phụ nữ có sản sinh estrogen bình thường và được chứng minh bằng cách gây chảy máu tử cung sau khi ngừng cho progesteron, thì thông thường là có buồng trứng đa nang (xem hình 331-7). Một số nguyên nhân hiếm gặp là những khối u sản sinh hormone của buồng trứng và suy yếu vỏ thượng thận.

Những phụ nữ thiếu sản sinh hoặc không sản sinh estrogen và từ đó, sau khi điều trị bằng progesteron không gây chảy máu kinh thì thường là có thiếu năng tuyến sinh dục do thiếu hormone huống sinh dục của tuyến yên, gây ra bởi những rối loạn của tuyến yên hay của hệ thống thần kinh trung ương như khối u não, khối u ở tuyến yên (đặc biệt là những khối u tuyến sản sinh prolactin của tuyến yên), suy tuyến yên nguyên phát, hội chứng Sheehan.

**ĐAU TIỂU KHUNG** Đau tiểu khung có thể bắt nguồn từ tiểu khung hay từ một số vùng khác của cơ thể. Nguồn gốc từ tiểu khung gây đau thường có

bệnh sùi菩提 cho biết (thí dụ: thống kinh và đau khi giao hợp) và do khám thực thể phát hiện được, nhưng có một tỉ lệ nghỉ ngơi cao, có thể là từ những rối loạn ngoài tiêu khung dẫn đến tiêu khung như viêm ruột thừa, viêm tai mèt, tắc ruột và viêm nhiễm đường tiêu niệu (xem chương 5).

**Dau tiêu khung "sinh lý"** DAU KÈM THEO PHÓNG NOAN (DAU GIỮA VÒNG KINH) Nhiều phụ nữ nhận thấy có khó chịu ở hạ vị khi phóng noan, diễn hình là đau âm ỉ vào giữa vòng kinh, đau khu trú ở một gốc bụng, kéo dài từ vài phút đến nhiều giờ. Hiếm khi nặng nề hay tới mức mất khả năng làm việc. Mối liên quan giữa đau và cơ chế phóng noan không rõ. Có thể là do dịch nang noan chảy vào ổ bụng gây kích thích phúc mạc. Đau xảy ra vào giữa vòng kinh và trong một thời gian ngắn thường là những yếu tố dễ chẩn đoán.

**DAU TRƯỚC VÀ TRONG KHI HÀNH KINH** Ở những phụ nữ có phóng noan bình thường, những triệu chứng về thân thể trong vài ngày trước hành kinh có thể không có ý nghĩa gì, nhưng cũng có thể làm cho mất khả năng lao động. Những triệu chứng này gồm cù phù, cương vú và chuồng bụng hoặc hực hối. Một triệu chứng hỗn hợp có chu kỳ của kích thích, suy sụp, còn thỉnh thoảng gọi là *hội chứng trước kinh*. Nguyên nhân chưa rõ nhưng có thể có vai trò của prostaglandin.

Sự co thắt trầm trọng làm mất khả năng làm việc ở những người có vòng kinh có phóng noan, nhưng không thể chứng minh được là rối loạn gì ở tiêu khung, được gọi là *thống kinh nguyên phát*.

**Dau tiêu khung do những nguyên nhân có giới** Thống kinh trầm trọng kèm theo những bệnh ở tiêu khung được gọi là *thống kinh thứ phát*. Những nguyên nhân thực thể của đau tiêu khung được xếp vào các loại kết hợp với (1) tử cung, (2) phần phụ, (3) âm hộ hay âm đạo, và (4) thai nghén.

**DAU TỬ CUNG** Đau do nguyên nhân tử cung thường là mạn tính và liên tục, tăng lên khi hành kinh và khi giao hợp. Các nguyên nhân gồm có u xơ và cơ tử cung (đặc biệt là những khối u dưới niêm mạc và những u xơ thoái hóa), lạc nội mạc tử cung và chít lỗ cổ tử cung. Những viêm nhiễm của tử cung kết hợp với thủ thuật trong buồng tử cung sau khi nong và nạo, hoặc kết hợp với đặt vòng trong buồng tử cung, cũng có thể gây đau tử cung đáng kể (xem chương 331). Đau tiêu khung do ung

thu niêm mạc tử cung và ung thư cổ tử cung thường là biểu hiện muộn của bệnh đã lan tràn (xem chương 331).

**DAU PHẦN PHỤ** Nguyên nhân đau hay gặp nhất ở phần phụ (vòi trứng và buồng trứng) là viêm nhiễm (xem chương 104). Viêm cấp tính vòi trứng-buồng trứng biểu hiện bằng đau bụng dưới, sốt, rét run, bắt đầu vài ngày sau khi hành kinh và hay bị nhất là do chlamydia và lậu cầu khuẩn gây bệnh, có kèm theo hoặc không kèm theo viêm mủ. Bệnh viêm nhiễm mạn tính ở tiêu khung là hậu quả của một tiến trình đơn giản hay của nhiều tiến trình liên tiếp của viêm nhiễm, và có thể biểu hiện bằng vô sinh kết hợp với đau tiêu khung mạn tính tăng lên mỗi khi hành kinh hoặc giao hợp. Khám thực thể có thể thấy phần phụ mềm mại, phần phụ săn, có kèm theo hoặc không kèm theo khối u. Bệnh viêm nhiễm tiêu khung có thể trở thành cấp cứu ngoại khoa nếu khối áp xe vòi trứng-buồng trứng và gây viêm phúc mạc. Các khối u sang hay ung thư buồng trứng có thể gây đau tiêu khung, trở nên trầm trọng hơn khi bị xoắn hoặc bị vỡ khối u, cũng cần phải chẩn đoán phân biệt với chôn ngoài tử cung (xem ở dưới). Lạc nội mạc tử cung ở vòi trứng, buồng trứng hay ở phúc mạc có thể vừa gây đau bụng dưới mạn tính vừa gây vô sinh, độ lớn của nó bệnh không phải bao giờ cũng liên quan với mức độ trầm trọng của các triệu chứng. Đau do lạc nội mạc tử cung diễn hình tăng khi hành kinh, và nếu những dây chằng sau của tử cung cũng bị thì đau tăng trong khi giao hợp.

**DAU ÂM HỘ VÀ DAU ÂM DAO** Đau ở những vùng này hay gặp nhất là do viêm âm đạo, gây nên bởi các mầm bệnh như nấm, Trichomonas hay Gardnerella và diễn hình là kết hợp với khí hư chảy qua âm đạo và ngứa. Viêm âm hộ herpet (herpes), mào già (condyloma acuminata) và các u nang hay áp xe của tuyến Bartholin cũng có thể gây đau âm hộ.

**NHỮNG RỐI LOẠN LIÊN QUAN VỚI THAI NGHIÊN** Thai nghiên cần phải được chẩn đoán phân biệt với đau tiêu khung ở những phụ nữ trong tuổi sinh sản. Dọa sẩy thai hay sẩy thai sót rau, thường biểu hiện bằng đau quặn tử cung, ra huyết hay ra một mảnh mờ sau một thời kỳ mót kinh. Chưa ngoài tử cung có thể biểu hiện âm thầm và kết cục bằng chảy máu vào ổ bụng và làm chết người mẹ.

Dánh giá đau tiêu khung gồm hỏi bệnh sùi cản thận và khám tiêu khung. Điều này dẫn tới chẩn đoán

đứng đầu và có hướng điều trị thích hợp. Nếu mức độ đau trầm trọng và chẩn đoán không rõ ràng, thi phải theo dõi dấu hiệu bụng cấp tính (chương 5). Chọc dò cùng đồ sau được chỉ định khi nghi ngờ về chấn thương ngoài tử cung. Nếu gặp trường hợp có khối phình phụ như khối chửa trong với trứng hoặc người bệnh béo bệu, làm cho không loại trừ được bằng cách khám tiểu khung thi khám siêu âm có thể giúp ích để đánh giá. Định lượng hormon hưng sinh dục rau thai (hCG) nhiều lần liên tiếp có thể có ích để xác định chẩn đoán chửa ở với trứng. Cuối cùng, soi ổ bụng và mở bụng thăm dò để chẩn đoán chỉ nên chỉ định trong trường hợp đau nhiều và kéo dài mà không xác định được nguyên nhân.

### RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TÌNH DỤC

Một số phụ nữ có rối loạn chức năng tình dục, họ có những điều phản nản nhỏ liên quan đến đường sinh dục là điều làm cho thầy thuốc lưu ý đến những vấn đề tình dục. Một khác, rối loạn chức năng tình dục có thể được coi là nguyên nhân gây khó chịu ở bụng dưới, hoặc gây đau khi giao hợp, khi mà nguyên nhân hiện tại là một tổn thương thực thể. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều phụ nữ muốn tìm kiếm những lời khuyên của y tế, bởi vì những vấn đề tình dục có liên quan giữa y học và xã hội học.

Sự đáp ứng tình dục bình thường bắt đầu bằng khởi dậy tình dục gây ra sung huyết bộ phận sinh dục, mà kết quả là làm tròn âm đạo, chuẩn bị cho giao hợp. Sự làm tròn này là do có chất thoát dịch ở âm đạo. Sự làm tròn kết hợp với sự sung huyết ở đường sinh dục tạo nên sự khoái cảm trước khi tiến tới cực khoái. Những kích thích tình dục (nhìn, sờ mó, nghe và ngửi) cũng như sự lành mạnh của mô âm đạo, là những điều cần thiết để sự xung huyết ở bộ phận sinh dục và sự tròn láng của âm đạo. Trong bước thứ hai của đáp ứng tình dục, một loạt những co thắt không theo ý muốn của các cơ ở tiểu khung, chịu sự kiểm soát của hệ thống thần kinh tự động, dẫn tới hiện tượng cảm giác thích thú của vỏ não, được gọi là cực khoái. Sự kích thích trực tiếp hay gián tiếp vào âm vật là quan trọng để phát sinh ra cực khoái của người phụ nữ. Nói một cách đơn giản, rối loạn chức năng tình dục có thể do có trở ngại trong những giai đoạn khởi dậy hay cực khoái của đáp ứng tình dục. Rối loạn có thể là thực thể hay cố gắng, cũng có thể là cả hai.

Óm đau làm suy yếu chức năng thần kinh như bệnh

dai tháo đường hay chứng xơ cứng nhiễu nói, có thể ngăn cản sự khởi dậy bình thường của tình dục. Những bệnh tại chỗ ở tiểu khung như viêm âm đạo, lạc nội mạc tử cung, viêm vòi trứng-buồng trứng, có thể làm mất đáp ứng tình dục bình thường do chúng đã gây ra giao hợp đau. Những bệnh hệ thống làm suy yếu như ung thư và những bệnh tim mạch, có thể làm suy yếu đáp ứng tình dục một cách gián tiếp.

Thông thường hơn, mất đáp ứng tình dục bình thường là do những yếu tố tâm lý làm suy yếu sự khởi dậy tình dục. Những vấn đề này gồm có sự thông tin sai lạc, thí dụ sự nhận thức về thỏa mãn tình dục là thấp hèn hoặc những cảm giác tội lỗi về những sự kiện sang chấn tâm thần trước kia như tội loạn luân, ham hiếp hoặc có thai không mong muốn. Thêm vào đó, những phụ nữ đã được cắt tử cung trước kia, cắt vú trước kia có thể tự cảm thấy mình "không được hoàn chỉnh". Những quá khích như lo âu, suy sụp, mệt nhọc, những mâu thuẫn vợ chồng, mâu thuẫn giữa cá nhân với cá nhân, có thể dẫn tới tình trạng mất đáp ứng sung huyết và ngăn cản sự bôi trơn âm đạo. Những phụ nữ với những điều kiện trên thì không thể đạt được đáp ứng bình thường về tình dục, trừ khi họ được khuyên như có tinh chí nghề nghiệp của một người thầy thuốc gia đình, một nhà tâm lý học, một nhà tâm thần học, hay một thầy thuốc chuyên điều trị về tình dục.

Những vấn đề như trên cần được tiếp cận bằng sự cố xác định và làm giảm các kích động gây bệnh. Không đạt được cực khoái là một dạng đặc biệt của rối loạn chức năng tình dục. Nhiều phụ nữ có hứng thú trong quan hệ tình dục ở những mức độ khác nhau tuy không trải qua cực khoái chỉ vì vui thích do có sự thân mật trong quan hệ thân yêu, đặc biệt với người mình yêu dấu. Tuy nhiên, đối với những phụ nữ khác thì coi là thất bại khi những quan hệ tình dục không đạt cực khoái, hoặc ít đạt cực khoái và không thỏa mãn. Trong nhiều trường hợp, thiếu cực khoái là do kích thích âm vật không dày đủ và cần được chẩn chỉnh bằng cách tham vấn và giáo dục cho người bệnh.

Một tồn tại đặc biệt "co thắt âm đạo", đau, co thắt không theo ý muốn của các cơ bao quanh lỗ vào của âm đạo là nguyên nhân hiếm gặp của giao hợp đau. Đó là một đáp ứng có điều kiện đối với một sự việc về tình dục đã kinh qua một cách sơ sài thực sự hay tưởng tượng. Việc điều trị phải hướng

thẳng vào việc loại trừ đáp ứng có điều kiện do bằng cách hướng dẫn bệnh nhân tự nong dần dần âm đạo kết hợp với điều trị những biến chứng đến hôn nhân.

**SỰ SINH SẢN** Vấn đề về vô sinh được bàn luận chi tiết trong chương 331. Việc tiếp cận với những cặp vợ chồng vô sinh bao giờ cũng đòi hỏi phải đánh giá cả người chồng và người vợ. Việc đánh giá ban đầu là bệnh sốt si mê và khám thực thể. Bệnh sốt gọi cho những thông tin về mật độ giao hợp, những đáp ứng tình dục của cả hai bên, việc sử dụng các phương tiện tránh thai hay những chất liệu bôi nhón, những bệnh tật, ốm đau trước đó hay đã qua và tất cả những thuốc đã được sử dụng.

Những yếu tố liên quan với người chồng có như chiếm một phần ba những vấn đề của vô sinh. Vì thế, một trong những biện pháp trong khám để phát hiện ở những cặp vô sinh là phân tích tình dục (xem chương 330). Việc đánh giá ban đầu ở phái nữ là thu thập tư liệu về những vùng kinh có phóng noãn. Một tiền sử kinh nguyệt đều, có chu kỳ, kinh nguyệt tự nhiên, biết trước được, thường nói lên những chu kỳ có phóng noãn, cần xác nhận bằng dương cong thân nhiệt cơ sở, sinh thiết niêm mạc tử cung đúng thời điểm hay định lượng progesteron trong huyết tương trong giai đoạn hoàng thể của vòng kinh. Cũng như vậy, có thể xác lập tình trạng rối loạn giai đoạn hoàng thể bằng những phương pháp này. Nếu người phụ nữ không phóng noãn, có thể thử kích thích phóng noãn bằng những phương pháp khác nhau, bao gồm clomiphene citrate, hormon huống sinh dục của người mãn kinh, bromocryptin mecytia, hormon giải phóng LH (LHRH) hoặc cắt góc buồng trứng (chương 331).

Nguyên nhân thông thường nhất của vô sinh ở nữ giới là bệnh ở vòi trứng, thường do viêm nhiễm (bệnh viêm tiểu khung) hay lạc nội mạc tử cung. Bệnh của vòi trứng có thể xác định bằng chụp tử cung vòi trứng huy động soi ổ bụng. Điều trị những nguyên nhân vô sinh do vòi trứng trước tiên là phẫu thuật.

Yếu tố cổ tử cung gây vô sinh được đánh giá bằng xét nghiệm sau giao hợp đúng thời điểm. Qua xét nghiệm này, người ta quan sát sự di động của tinh trùng trong chất nhầy cổ tử cung. Cũng có thể có những nguyên nhân miễn dịch gây vô sinh, được kiểm chứng bằng một số xét nghiệm. Có 10 phần trăm các cặp vợ chồng vô sinh không xác định được nguyên nhân.

Nguyên vọng tránh thai cũng là lý do phổ biến khiến người phụ nữ tìm cách sử dụng thuốc. Những phương pháp được dùng rộng rãi để hạn chế sinh sản gồm có (1) phương pháp dựa vào chu kỳ kinh, kỹ thuật xuất tinh ra ngoài, (2) các phương pháp dùng vật cản, (3) dụng cụ tử cung, (4) thuốc tránh thai steroid uống, (5) đình sản, và (6) lấy thai ra. Phần bàn luận về những phương pháp này và những biến chứng có thể có của mỗi phương pháp được trình bày trong chương 331.

## 44. LIỆT DƯƠNG VÀ VÔ SINH Ở NAM GIỚI

Một sự liên kết ngang nhau của sinh lý xảy ra (tim lý, nội tiết, mạch máu và thần kinh) kiểm soát hoạt động tình dục và sinh sản bình thường ở nam giới. Trong chương này, tập trung trình bày những rối loạn tình dục ở nam giới. Xem các chương 45 "Những hình thái y học của tình dục" và chương 330, "Những rối loạn của tình hoan".

### CHỨC NĂNG TÌNH DỤC

**Chức năng tình dục bình thường** Nói một cách đơn giản, chức năng tình dục bình thường ở nam giới có thể chia làm năm hiện tượng: dục tình, cương cứng, xuất tinh, cực khoái và giảm cường. Mỗi hiện tượng trên được đặt dưới một sự điều hòa khác nhau.

Trước tiên, sự ham muốn tình dục được điều hòa bởi các yếu tố tâm lý và bởi các hormone nam của tình huân. Cắt bỏ tình huân dẫn tới suy giảm ham muốn tình dục. Nhưng điều trị bằng testosterone thì ham muốn tình dục lại trở lại.

Giai đoạn hai, cương cứng, trước tiên là sự kiện thần kinh dẫn tới thay đổi cung cấp tuần hoàn cho dương vật khiếu dương vật cương đầy huyết. Khiến cạnh thần kinh của cương cứng được kiểm soát bằng các phản xạ và các kích thích tâm lý. Đoạn thần kinh cảm giác với các sợi bắt nguồn từ những tiểu thể pacini của dương vật và qua thần kinh them để tới các hạch rễ bên của S2-S4. Nhánh lý tâm gồm những sợi thần kinh phô giao cảm trước hạch xuất phát từ S2-S4 khớp vào những đám rối thần kinh tái tính, trong tuyến tiền liệt và vòi hang. Từ đó, những sợi sau hạch di tới các mạch máu của những vòi hang.

Những sợi thần kinh lỵ tủy từ S3-S4 cũng đi trong thần kinh thiten để tới các cơ ngực hông và hành họng. Phân bố thần kinh giao cảm của bộ phận sinh dục nam bắt nguồn từ những sợi đi từ các cột bên của T12 và L1, cái gọi là trung tâm cương cù hưng-thắt họng, tiếp nối với những đám rối quanh tủy tinh trong tiêu khung. Những sợi thần kinh sau hạch phân bố vào cơ tròn của ống dẫn tinh, của túi tinh và cơ vòng trong của bàng quang. Phân bố thần kinh giao cảm có thể tác động cộng đồng với những thần kinh phó giao cảm cùng để điều hòa cương cù do những kích thích tâm lý khơi mào, nhưng không điều lệnh cương cù. Vì phần lớn những người đàn ông vẫn giữ được khả năng cương cù sau khi cắt toàn bộ thần kinh giao cảm hai bên. Hệ thống thần kinh trung ương tạo lập đáp ứng cương cù thông qua của con đường được nghĩ là đi xuống các cột bên của tủy sống. Tác động của hệ thống thần kinh trung ương có thể là kích thích, có thể là ức chế, vì thế những yếu tố tâm lý có tầm quan trọng trong cương cù.

Trong khi cương cù được hệ thống thần kinh phó giao cảm kiểm soát, thì sự biến đổi từ trạng thái mềm nhão thành trạng thái cương rắn là một hiện tượng vận mạch. Máu được dẫn tới dương vật qua những nhánh tận cùng của các động mạch thận trong bên phải và bên trái. Mô cương cù của dương vật gồm có hai vách ngăn nằm sát bên nhau ở hông dương vật và của vách xốp bao quanh niệu đạo. Mô cương cù gồm một hệ thống không đều giống chất nắp của những khoang mạch nằm rải rác giữa các động mạch và tĩnh mạch.

Cương cù được khởi đầu bằng sự giảm đối kháng của động mạch mà kết quả là làm cho lượng huyết động mạch chảy tăng lên kèm theo với sự giảm luồng huyết thoát ra của tĩnh mạch. Yếu tố thần kinh dẫn truyền nào đã chịu trách nhiệm đối với những sự kiện này còn chưa được xác định, những sự giãn cơ tròn của mạch máu hay của vách ngăn có thể là kết quả của các cơ chẽ polypeptid tác động trung gian kiểu beta-adrenalin, acetylcholin hay tác động vận mạch ruột. Hơn nữa, những chất đối kháng alpha-adrenalin có thể làm tăng luồng máu chảy vào các vách (hang và xốp) và gây cương cù. Giai đoạn ban đầu, xuất tinh, dưới sự kiểm soát của hệ thống thần kinh giao cảm gồm hai quá trình, giải thoát tinh dịch và xuất tinh thực sự. Sự giải thoát tinh dịch là kết quả của sự co thắt các ống dẫn tinh, tuy nhiên

liệt và các túi tinh tạo cho tinh dịch chảy vào niệu đạo. Xuất tinh thực sự là kết quả của sự co thắt các cơ của nền đáy chậu gồm những cơ hành họng và ngón họng. Sự xuất tinh ngược vào bàng quang bị ngăn cản bởi sự đóng một phần cổ bàng quang do những thần kinh giao cảm tác động.

Giai đoạn bốn, cực khoái là một hiện tượng cảm giác của vỏ não trong đó sự co thắt nhịp nhàng của những cơ hành họng và ngón họng được nhận cảm thứ vị. Điều này hoàn toàn tâm lý. Cực khoái có thể xảy ra trong trường hợp không có cương cù, không có xuất tinh hay khớp đồng cổ bàng quang. Sự kiện này cũng giải thích tại sao một số thuốc ngăn cản cương cù hoặc ngăn cản xuất tinh mà cũng không làm trễ ngại gì cho cực khoái.

Sự mềm xỉu của dương vật xảy ra sau cực khoái có thể là hậu quả của sự co thắt các tiểu động mạch cung cấp máu cho mô cương cù, khiến máu tĩnh mạch chuyển đi làm rỗng các xoang mạch của dương vật và dương vật trở thành mềm nhão. Tiếp sau cực khoái là thời kỳ trơ, thay đổi tùy tuổi, tuy hoàn cảnh thể lực và những yếu tố tâm lý. Trong thời kỳ này, hiện tượng cương cù và hiện tượng xuất tinh bị ức chế.

**LỆT ĐƯƠNG** Rối loạn tình dục ở nam giới thường được gọi là **lệt dương**. Biểu hiện theo nhiều hình thức khác nhau: mất ham thích, không có khả năng cương cù hoặc không duy trì được cương cù, xuất tinh sớm, không chảy tinh dịch, không đạt cực khoái. Nhiều người bệnh than phiền cũng một lúc không phải chỉ có một bất thường nói trên. Những than phiền này có thể xảy ra sau những bệnh mạn tính hay những bệnh làm suy nhược, hậu quả của những rối loạn đặc hiệu trong hệ thống tiết niệu sinh dục hay nội tiết, hay rối loạn tâm thần. Trong mọi trường hợp cần phải loại trừ những nguyên nhân thực thể (và trong một số trường hợp có thể điều chỉnh được hay điều trị được).

**Mất ham thích** Vì androgen có ảnh hưởng lớn đến sự ham thích tình dục ở nam giới, nên khi có giảm ham thích tình dục có thể chứng tỏ có suy giảm androgen, hoặc do bệnh ở tuyến yên, hoặc bệnh ở tinh hoàn. Có thể chứng nghiệm bằng cách định lượng testosterone và hormone hướng sinh dục trong huyết tương. Tuy vậy, mức độ testosterone cần thiết để duy trì đời hỏi tình dục thường thấp hơn lượng testosterone cần thiết để kích thích dậy dù tuyến tiền liệt và các túi tinh, nên khi có hiện

tượng mít đối hồi tinh dục do thiếu năng tuyển sinh dục cũng có thể có hiện tượng mất chảy tinh dịch. Ngược lại, nếu lượng tinh dịch bình thường thì không có nghĩa là những yếu tố nội tiết đã là thủ phạm của rối loạn chức năng tinh dục.

**Thiếu cường cù**: Những nguyên nhân thực thể gây mất khả năng cường cù có thể xếp theo nội tiết, dùng thuốc, tại chỗ, thần kinh và mạch máu (hàng 44-1).

Những nguyên nhân nội tiết do thiếu hụt hoạt động tinh hoàn dẫn tới liệt dương thường gây những thay đổi sâu sắc, do đó, các rối loạn này phát triển không khó khăn (chuồng 330). Tuy nhiên, tăng prolactin huyết có thể gây liệt dương ở một số bệnh nhân có khối u tuyến yên, mà khi khám thực thể không thấy biểu hiện gì rõ ràng (xem các chương 321 và 332); tăng prolactin huyết ức chế sản sinh LH-RH (hormon giải phóng LH), làm cho hormon huống sinh dục và testosteron trong huyết tương ở mức bình thường thấp. Điều trị bằng bromocryptin mesylat, một chất hỗ trợ dopamine có thể làm họ thấp nồng độ prolactin và làm khôi liệt dương ở một số bệnh nhân.

Một số thuốc gây liệt dương trong đó có các kháng histamin, thuốc hạ huyết áp, chất kháng acetylcholin, các nhau tố gây bệnh tâm thần, những thuốc gây quen và gây nghiện. Cách giải thích thông thường là do ức chế thần kinh giึง hệt như trường hợp những thuốc có tác dụng phó giao cảm ngoại vi, như những thuốc kháng thư giãn có ba vòng. Một số thuốc khác có thể tác động bằng cách làm tăng tiết prolactin. Không rõ có phải liệt dương do các chất gây nghiện gây ra như rượu, methadon và heroin là do giảm mức testosteron hay là do tình trạng của người bệnh.

Những bệnh của dương vật gây liệt dương hầu hết bao giờ cũng chẩn đoán được qua hỏi tiền sử và khám thực thể, trong đó có thủ dâm, chấn thương dương vật và bệnh Peyronie.

Nhiều loại rối loạn thần kinh có thể gây liệt dương, trong đó có những tổn thương ở thùy thái dương trước, những rối loạn tủy sống, suy tiếp nhận cảm giác, có thể gặp trong bệnh thần kinh do dài thảo đường và tabes dorsalis hay hư tổn ở những thần kinh phó giao cảm, chẳng hạn như sau những phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt. Cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, lại không gây liệt dương thực thể. Hơn nữa, thần kinh phân nhánh vào dương vật

(nervi erigentes) chạy qua cuống bên của tuyến tiền liệt, và khi những thần kinh này được an toàn trong phẫu thuật tận gốc tuyến tiền liệt thì khả năng giao hợp vẫn được bảo tồn trong đa số người. Nếu tủy sống bị tổn hại ở phía bên trên vùng lưng-thắt lưng, những cuống cù phản xạ có thể xảy ra. Tổn hại lan tràn ở tủy sống có thể dẫn tới liệt dương hoàn toàn. Bệnh dài thảo đường được bình luận đặc biệt. Loại này nhiều tối mức một nửa những người dài thảo đường trong vòng 6 năm kể từ khi phát bệnh đã bị liệt dương. Liệt dương có thể là biểu hiện đầu tiên của chứng thần kinh do dài thảo đường. Tuy nhiên, khám xét thần kinh của thận, kể cả do đồ thị bằng quang (cystometrogram) vẫn thường không thấy được những rối loạn thần kinh khác. Nhiều bệnh lý da thần kinh khác mô tả trong chương 354 có những hiệu quả tương tự.

Suy mạch máu gây liệt dương, vì luồng máu đó vào mạch của dương vật đã không đủ để đạt (hoặc duy trì) trạng thái cương cù. Mẫu đầu tiên của thiếu máu cho dương vật là hội chứng Deriche. Ở đây, trở kháng của luồng máu vào dương vật là do tắc phìn chốt của động mạch chủ. Thường biểu hiện bằng di lặc và liệt dương. Cũng có khi xuất hiện triệu chứng riêng biệt nhau. Cũng như trên, tắc những mạch máu nhỏ cung cấp máu cho dương vật cũng có thể dẫn tới liệt dương. Cùng với bệnh chứng thần kinh, suy mạch máu cũng dẫn tới liệt dương ở nhiều người có bệnh dài thảo đường. Có thể dùng kỹ thuật Doppler để phát hiện giảm luồng máu tới dương vật. Do đồng thời huyết áp động mạch của dương vật và huyết áp động mạch quay. Đem chia huyết áp động mạch dương vật cho huyết áp động mạch quay sẽ được một chỉ số. Chỉ số này là bình thường khi cao hơn 0,75. Khi chỉ số dưới 0,6 thì gợi ý có liệt dương do nguyên nhân mạch máu. Nếu chỉ số nằm giữa 0,6 và 0,75 thì không xác định được. Do có sự gối lên nhau của các kết quả bất thường này với những kết quả bất thường của những người nhiều tuổi mà không liệt dương, nên không thể chắc chắn rằng suy động mạch là nguyên nhân liệt dương ở một số đối tượng được nêu. Những trị số bình thường sẽ loại trừ được suy động mạch; những trị số bất thường đòi hỏi phải được chụp động mạch để xác định.

**Xuất tinh sớm** là khi có nguyên nhân thực thể. Thường liên quan với nỗi lo âu về hoàn cảnh tình dục, những sự mong chờ vô lý về hoàn thiện hay

rối loạn xúc động. Một số phương thức điều trị khác nhau đã được Levine mô tả.

**Không có tinh dịch** Triệu chứng này có thể xảy ra do (1) xuất tinh ngược chiều, (2) cát thận kinh giao cảm, (3) thiếu androgen, (4) thuốc. Xuất tinh ngược chiều có thể xảy ra sau phẫu thuật cổ họng quang hay phát triển tự nhiên ở người bị dài thảo đường. Thấy tinh trùng trong nước tiểu sau giao hợp cho phép xác định chẩn đoán. Sau cát thận kinh giao cảm hay đối khi sau phẫu thuật mở rộng phía sau phổi mạc bị mất những nhánh thận kinh tự động của tuyến tiền liệt và các túi tinh, làm cho các cơ trơn không co thắt được trong thời điểm xuất tinh. Thuốc androgen làm cho giảm các chất chủ tiết của tuyến tiền liệt và các túi tinh, và làm giảm lượng dịch tinh. Cuối cùng những thuốc như guanethidin, phenothiazin và phenotiamin thì chủ yếu là làm suy giảm xuất tinh hơn là ảnh hưởng đến cường cù và ham thích tình dục.

**Không có cực khoái** Nếu ham thích tình dục và chức năng cường cù vẫn bình thường thì hiện tượng không có cực khoái là do rối loạn tâm thần.

**Mất hiện tượng giảm cường** Bệnh cường dương vật là một hiện tượng cường kéo dài và đau, thường không liên quan với hoạt động sinh dục. Bệnh cường dương vật thường không rõ nguyên nhân nhưng có thể kèm theo bệnh thiểu máu cổ họng cầu hình hìn liền, ung thư bạch cầu hạt mạn tính hay tồn thương ở tủy sống. Rối loạn được coi như thứ phát của hiện tượng đông máu trong mạng mạch của dương vật. Cường cù kéo dài làm gián đoạn mạng mạch và có thể dẫn tới xơ hóa ròi liệt dương. Phẫu thuật sớm để làm giảm nhẹ bệnh cường dương vật bằng các biện pháp nội shunt, có thể dễ phòng được hậu quả liệt dương.

**Bệnh giả liệt dương** Nguyên nhân phổ biến nhất của liệt dương kéo dài là do sự lo âu hay trạng thái suy sụp. Những điều kiện liên quan mật thiết này có thể được chẩn đoán bằng những tiêu chuẩn nêu trong chương 11. Những yếu tố tâm lý khác như không quan tâm đến bạn tình, lo sợ về bất lực tình dục, bất hòa hôn nhân, chuyển hướng thái độ tình dục, lo lắng, mệt mỏi và ốm yếu thường tác động theo các cách kết hợp khác nhau làm giảm khích thích tình dục. Điểm xuất phát chủ yếu của đánh giá liệt dương là phân biệt những trường hợp do các yếu tố tâm lý với những trường hợp do các nguyên nhân thực thể (bảng 44-1). Thường thường sẽ phân biệt

này được tiến hành dựa trên bệnh sử. Từ tuổi niên thiếu đến tuổi tam mươi, cường cù xảy ra trong giấc ngủ bình thường. Hiện tượng này được gọi là *cường cù trong ngủ ban đêm* xảy ra trong giấc ngủ nhấp nháy mắt, tổng thời gian cường cù vào khoảng 100 phút mỗi đêm. Do đó, nếu người liệt dương cho biết tiền sử có những lần cường cù rõ ràng trong số trường hợp nào đó (thường khi tinh dậy vào sáng sớm), những hệ thống tâm lý, thận kinh lý tâm và tuần hoàn trung gian cho cường cù vẫn không bị tổn hại, thì rối loạn chức năng có thể là do rối loạn tâm thần. Ở những bệnh nhân này, khám thực thể và xét nghiệm đều có bị hạn chế (những bệnh nhân bị chứng bệnh thận kinh cảm giác có thể mức cường cù ban đêm).

Nếu tiền sử cường cù ban đêm còn đáng nghi ngờ, có thể kiểm định bằng cách dùng một máy đo độ căng giãn với một máy ghi. Cách khác, có thể bọc dương vật bằng giấy thạc thùng có dán keo. Nếu qua ba đêm liên tiếp không thấy chỗ giấy thùng bị toác thì hướng nghi ngờ không có cường cù ban đêm. Mặc dù có thể có những kết quả âm tính giả và dương tính giả, những phương pháp này cũng giúp dễ phân biệt liệt dương do nguyên nhân tâm lý hay nguyên nhân thực thể. Điều thú vị là người bị liệt dương do tâm lý có thể trải qua nhiều cường cù ban đêm và cường cù lúp hơn người bình thường. Những yếu tố khác thuận lợi cho liệt dương thực thể gồm có mức độ rối loạn cường cù tăng từ trong môi trường hẹp, khởi đầu không kèm theo bất cứ một triệu chứng đặc biệt nào về tâm thần, có thời kỳ trước kia hoạt động cường cù bình thường và có ham thích tình dục tồn tại vững bền.

Trong khi suy ra một nguyên nhân thực thể, vẫn đề chủ yếu là chẩn đoán phân biệt nguyên nhân (bảng 44-1). Về tiền sử cần thăm dò về những triệu chứng của bệnh dài thảo đường, những triệu chứng của bệnh thận kinh hay rối loạn chức năng họng quang, những triệu chứng có thể quy cho hệ thống mạch máu như chấn thương, tắc gián cách và những triệu chứng của bệnh tại chỗ, như bệnh cường dương vật tự nhiên chẳng hạn. Hồi ký tiền sử về dùng thuốc và hỏi những phẫu thuật trong quá khứ có thể gây ra tổn hại thận kinh.

Khám thực thể gồm khám kỹ mi bộ phận sinh dục để phát hiện những bất thường của dương vật. Cần nắn tinh hoàn để biết kích thước và tìm khối bất thường; nếu chiều dài của tinh hoàn nhỏ hơn 3,5cm,

phải coi là có thiểu năng tuyến sinh dục. Cần tìm xem có dấu hiệu nữ tính hóa không, như to vú và phân bố lông tóc bất thường của cơ thể. Cần thấy mạch ở mọi nơi, trong đó có lիy mạch dương vật bằng cách ấn ngón tay cái và ngón tay trỏ vào hai bên của dương vật giữa dương vật, như thế là vào cả hai vật hang. Tuy vậy, chỉ có một đoạn của những động mạch lưng nông đến tối vật hang nên dù có bắt thấy mạch lưng dương vật bình thường cũng không loại trừ được tắc động mạch hang ở sâu. Nếu qua tiền sử và khám thực thể thấy cần có chỉ định tìm nguyên nhân mạch máu, thì có thể dùng phương pháp Doppler hay chụp động mạch.

**Bảng 44-1. Một số nguyên nhân thực thể gây liệt dương ở nam giới**

I - Những nguyên nhân nội tiết:

- A - Suy tinh hoàn (nguyên phát hay thứ phát)
- B - Tăng prolactin huyết

II - Thuốc:

A - Các kháng histamin:

- 1. Cimetidin
- 2. Diphenhydramin
- 3. Hydroxyzin

B - Thuốc chống tăng huyết áp:

- 1. Clonidin
- 2. Methyldopa
- 3. Propanolol
- 4. Reserpin
- 5. Spironolacton
- 6. Thiazid

C - Thuốc kháng acetylcholin:

D - Thuốc chống suy sụp thần kinh:

- 1. Amitriptylin
- 2. Doxepin
- 3. Isocarboxazid

E - Thuốc chống bệnh tâm thần:

- 1. Clorpromazin
- 2. Haloperidol
- 3. Thioridazin

F - Thuốc trấn an thần kinh:

- 1. Diazepam

2. Thuốc ngủ (barbituric)

3. Clordiazepoxid

G - Các thuốc gây quên và gây nghiện:

- 1. Ruou

- 2. Methadon

- 3. Heroin

III - Những bệnh của dương vật:

A - Bệnh cường dương vật có từ trước

B - Chán thường dương vật

C - Bệnh Peyronie

IV - Những bệnh thần kinh:

A - Những tổn thương ở thùy thái dương trước

B - Những bệnh của tủy sống

C - Mất tiếp nhận cảm giác:

- 1. Bệnh dái thần kinh và một số bệnh da thần kinh khác nhau
- 2. Tabes sống lưng (tabes dorsalis)
- 3. Bệnh của hạch rễ sống lưng

D - Bệnh của thần kinh cương cử:

- 1. Cắt bỏ tuyến tiền liệt hoàn toàn
- 2. Phẫu thuật trực tràng và đại tràng sigma
- 3. Phẫu thuật tạo vòng động mạch chủ

V - Bệnh mạch máu:

A - Hồi chứng Leriche

Khám thần kinh, có thể bằng cách do trương lực của cơ vòng hậu môn, cảm giác dây chậu, phản xạ hành hang. Phản xạ này được tìm bằng cách bóp nhẹ vào quy đầu và xem mức độ co thắt của cơ vòng hậu môn. Khám bệnh thần kinh ngoại vi gồm phát hiện sự yếu của các cơ tazu, mất phản xạ gân chân và những chứng nghiệm về suy giảm cảm giác rung, cảm giác vị trí, cảm giác sờ và cảm giác đau (xem chương 354). Trong trường hợp không có rối loạn thần kinh bằng quang xáy ra đồng thời, thi điện có đồ ghi dấu hiệu vùng xương cùng của phản xạ hành hang có thể là phương pháp có ích kèm theo, để phát hiện bệnh thần kinh ngoại vi khu trú; phương pháp gồm có do những độ tiềm tàng trong trả lời của cơ hành hang tiếp sau kích thích điện đối với quy đầu, mặc dù phương pháp này chưa được nghiên cứu đầy đủ; nếu chứng nghiệm cho biết là bài thường thì việc cải thiện của phẫu thuật tái lập

tinh hoàn là không chắc chắn.

Dánh giá bằng xét nghiệm cần lâm sàng có lẽ ít có giá trị. Dinh lượng testosterone trong huyết thanh trong trường hợp không có triệu chứng nã tinh hóa, hay thiếu năng tuyển sinh dục thì ít giá trị.

**Điều trị Nội tiết** Trừ trường hợp có thiểu năng tuyển sinh dục thì việc điều trị nội khoa bằng androgen chỉ mang lại lợi ích hâm chút ít so với dùng thuốc an ủi. Nếu có khởi u tuyển yên sản sinh prolactin thì lợ khác, phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc điều trị bằng bromocriptin thường đem lại kết quả hồi phục khả năng sinh dục. Phẫu thuật có thể có ích trong điều trị giảm khả năng tình dục do tắc động mạch chủ, tuy nhiên phẫu thuật động mạch chủ có thể làm mất hơn là làm cải thiện khả năng tình dục, nếu thâm kinh tự động phân bố vào dương vật bị tổn hại. Biến chứng này được giảm xuống rất thiểu nếu cải thiện mạc động mạch hoặc trong phương pháp ghép, việc làm phục hồi đoạn cuối được tiến hành ở trên gốc của các động mạch chủ ngoài.

Một kỹ thuật mới có ích để cải thiện khả năng sinh dục trên những người bệnh đã bị ted với điều trị, như ở những người bị bệnh thâm kinh do dài thời đường là ghép một dương vật giả, đưa vào giữa các vật (hang, xôp) một đoạn que nhỏ và túi nang chất seminal. Người bệnh cần được thông báo cho biết rằng dụng cụ chỉ giúp tránh cản trong khi giao hợp và không bảo giờ cho được tình trạng cương cù đầy đủ. Ngoài ra, tỷ lệ biến chứng cũng cao trong một số lô sản xuất. Hiện tại, người ta đã sáng chế ra một loại dụng cụ bơm phồng ở cả hai bên của vật hang, vật xôp. Một bình chứa đựng cụ được dài vào khung quanh túi tinh và những cái bơm được đặt trong lỗ. Nhờ những cái bơm này, dương vật có thể trở thành cứng gần như hoàn toàn vào thời điểm thích hợp và nói giảm là sau giao hợp. Tiêm papaverin cùng với phenolamine hoặc tiêm phenolamine vào vật hang có thể gây cứng tạm thời dương vật, dù cho giao hợp đối với những bệnh nhân liệt dương không do nguyên nhân mạch máu. Không biết việc tiêm những chất này có đủ để xử trí riêng tình dục không, chưa rõ ràng.

Trong một nhóm lớn những trong thời kỳ ấu và bệnh suy sụp thâm kinh, những biện pháp hướng tới việc làm giảm nhẹ chứng có thể làm phục hồi khả năng sinh dục, và việc thảm vấn, giáo dục tình dục, tâm lý liệu pháp đều có ích trong việc làm giảm nhẹ những yếu tố bệnh sinh tâm lý.

## SỰ SINH SẢN

Tại Mỹ có khoảng một phần mười những cặp vợ chồng vô sinh và khoảng một phần mười khác có ít con hơn là mong muốn. Nguyên nhân vô sinh do người chồng chiếm khoảng một phần ba những cặp vợ chồng này.

Vô sinh có thể do những rối loạn của hệ thống vùng dưới đồi-tuyển yên, của tinh hoàn hay do những bất thường của hệ thống xuất tinh (hàng 330-1). Khi nắm tiền sử, người thầy thuốc cần thu thập thông tin về thời gian vô sinh, khả năng có thể sinh sản trước khi cưới của cả người chồng và người vợ, có mắc bệnh gì hoặc bị bệnh tiềm sinh gì có thể dẫn tới vô sinh không, kỹ thuật và mật độ giao hợp và lịch sử vô sinh trong gia đình. Để loại trừ những bất thường hiếm見 của hệ thống nội tiết, khám thực thể sẽ đánh giá sự phân bố lông rác, chúng to và, phát triển bìu và dương vật, vị trí của lỗ niệu đạo, ống dẫn tinh và mào tinh có bình thường không. Kích thước của mỗi tinh hoàn cũng cần được đánh giá. Vì cáo ống sinh tinh chiếm tới hơn 75 phần trăm thể tích của tinh hoàn, nên kích thước của tinh hoàn (chiều dài dưới 3,5cm) là điều chúng ta có soy chức năng sản sinh tinh trùng của tinh hoàn. Cuffe cũng, khám bệnh nhân trong tư thế đứng thẳng bằng, thì thủ thuật Valsava có thể sử dụng để phát hiện phình tĩnh mạch.

Phân tích tinh dịch cho phép đánh giá bản định lượng mức độ trầm trọng của rối loạn chức năng. Thường được coi là bình thường khi tinh dịch ban đầu đông vón, về sau không mịn, thể tích từ 2 đến 5ml, số lượng tinh trùng trên 20 triệu trong 1 миллиlít, trên 60% tinh trùng hoạt động mạnh và hơn 60% tinh trùng bình thường về hình thái. Nếu xét nghiệm không thấy tinh trùng thì gọi là không có tinh trùng. Nếu số lượng tinh trùng thấp dưới 20 triệu thì gọi là tinh trùng ít. Ở những người bệnh không có tinh trùng mà tinh hoàn có kích thước bình thường, chẩn đoán phân biệt đặt ra giữa các loại: thoái hóa kinh các ống sinh tinh, bộ chứng tế bào Sertoli đơn thuần, thiểu năng hormone hoàng sinh dục, tắc ống dẫn tinh và ngừng phát triển ống dẫn tinh. Trong những trường hợp này, định lượng testosterone, LH, và FSH trong huyết tương là có ích để phân biệt. Trong trường hợp kinh kinh hóa các ống sinh tinh, LH và FSH cao trong huyết tương, còn testosterone thì thấp hoặc xấp xỉ ở mức bình thường. Ở người có bộ chứng tế bào Sertoli đơn thuần, thường có hàm

hỗn loạn LH và testosterone bình thường nhưng FSH cao. Trong trường hợp suy giảm hormone huống sinh dục, LH, FSH và testosterone đều thấp, còn trong trường hợp tắc ống dẫn tinh và ngừng phát triển ống dẫn tinh thì tất cả các thâm dò nội tiết đều bình thường. Để chẩn đoán phân biệt hai loại rối loạn cuối cùng này thì sinh thiết tinh hoàn là cần thiết. Ở những người tình trạng ít, nếu hỏi tiền sử và khám thực thể đều bình thường, thì việc tiến hành thêm nhiều xét nghiệm không chắc đã có ích để xác định nguyên nhân. Những bệnh nhân này thường được xếp vào nhóm *tình trạng ít không rõ nguyên nhân*.

## 45. CÁC KHÍA CẠNH Y HỌC CỦA TÌNH DỤC

Những vấn đề về lĩnh vực tình dục là phổ biến trong quang đại nhân dân. Trong một công trình nghiên cứu trên những cặp vợ chồng trung niên khỏe mạnh, thấy có 40% nam giới và 63% nữ giới có rối loạn chức năng tình dục, chủ yếu là liệt dương và xuất tinh sớm ở đàn ông, và không đạt được cực khoái ở phụ nữ. Trong một công trình nghiên cứu khác, 53% bệnh nhân ngoại trú của một nhóm thực hành y tế chung, cho thấy có những vấn đề về sinh dục khi người thầy thuốc nêu vấn đề ra trong lúc khám bệnh.

Các nghiên cứu trên cũng chứng tỏ rằng người bệnh có xu hướng sẽ đặt kính đáo với những quan tâm tình dục, trừ khi người thầy thuốc hỏi họ về chức năng tình dục. Chỉ có một số trong họ bị liệt dương đã tự ý phản ứng về vấn đề trong những lần tiếp xúc trước. Ngay cả những bệnh nhân thấy rối loạn chức năng cường cù xuất hiện sau khi dùng các thuốc mà cũng không thể thuận lợi được sự việc. Những cặp vợ chồng có rối loạn chức năng tình dục có khuyễn hướng thay đổi cách cư xử để bỏ lỡ vấn đề, hoặc là di chuyển sự giúp đỡ của y tế.

Lý do để nhiều người bệnh thấy khó khăn khi trao đổi vấn đề tình dục với các thầy thuốc vẫn còn chưa được nghiên cứu một cách rõ hệ thống. Một số người bị kìm hãm bởi sự nhút nhát, sự ngượng ngùng, hưng phấn, tội lỗi, xấu hổ, lo âu, hay cảm thấy không đáng dẫn. Những thái độ cũ có xu hướng tồn tại mặc dù đã có sự công khai thông thường về tình

dục học nói chung. Một phát hiện chung trong các nghiên cứu về rối loạn chức năng tình dục, là các người bệnh thường cảm ơn khi được hỏi về chức năng tình dục của họ và cảm thấy người thầy thuốc có trình độ hơn, tý mỉ hơn và đã quan tâm đến những câu hỏi đã đặt ra.

Người thầy thuốc luôn luôn có thể làm ức chế người bệnh đưa những vấn đề liên quan với tình dục ra, do có những biểu lộ khó chịu, không tiếp nhận, ngại ngùng hay do không đặt những câu hỏi đúng thời điểm thích hợp. Các thầy thuốc có thể tăng tránh vấn đề, vì những nỗi cộ phải bắt đầu vào một cuộc bàn cãi nặng nề một cách nhạy cảm với thời gian không đủ để giải quyết. Thực tế, phần lớn các thầy thuốc có thể đánh giá buộc phải về những triệu chứng tình dục và một cuộc điều tra ngắn, hiếm khi cần thiết phải tranh luận dài dòng.

Một sự tiếp cận khách quan với những hậu quả tình dục làm giảm các căng thẳng và có khả năng cho cả thầy thuốc và bệnh nhân nói chuyện với nhau được dễ dàng. Thông thường các người bệnh hay có những nỗi lo sợ và những quan niệm sai lầm đăng ra có thể được giảm nhẹ qua cuộc bàn luận công khai. Những triệu chứng về tình dục có thể là biểu hiện đầu tiên của những rối loạn thực thể, và một sự thay đổi về chức năng tình dục trong bất cứ thời điểm nào của đời sống, cũng là một dấu hiệu được đánh giá kỹ lưỡng trong y học. Như thế, trách nhiệm của người thầy thuốc là xác lập một chẩn đoán chính xác và đầy đủ, gồm cả những yếu tố sinh lý và tâm lý và đánh giá ý nghĩa của những vấn đề tình dục trong phạm vi kinh nghiệm và lối sống của người bệnh. Hình thức đánh giá về y học chung này có thể đem lại hiệu quả cao về phương diện làm giảm nỗi đau khổ, làm hiểu tình trạng bệnh tật của người bệnh và đạt tới mối quan hệ tốt giữa thầy thuốc và người bệnh.

**Bảng 45-1. Phác thảo về hỏi tiền sử tình dục làm cơ sở cho những dự kiến ban đầu**

### Câu hỏi mở đầu

1. Bạn có dễ ý thấy có vấn đề gì trong khả năng có và hưởng được cảm khoái trong giao hợp không? Nếu trả lời có, động viên người bệnh để sâu rã mỉm cười và tiếp tục các câu hỏi khác.  
Nếu trả lời không, tiếp tục hỏi các câu khác.

#### *Nam giới*

- Bạn có vấn đề gì trong việc cương cứng và duy trì cương cứng không? Nếu có thì trong những trường hợp nào?
- Bạn có vấn đề gì trong việc đạt cực khoái không (quá sớm hay không đủ sướng)? Nếu có thì trong những hoàn cảnh nào?

#### *Phụ nữ*

- Bạn có thấy đau khi dương vật đưa vào không?
- Bạn có thấy khó khăn để đạt tới cực khoái không? Nếu có thì trong những hoàn cảnh nào?

#### *Cả nam giới và nữ giới*

- Bạn có phải là người hoạt động mạnh mẽ về tình dục không?
- Hiện nay bạn có bệnh gì ảnh hưởng tới chức năng tình dục không?
- Bạn có vấn đề gì liên quan đến chức năng tình dục không?

#### *Xếp loại các vấn đề*

- Mức độ của vấn đề đã tồi tệ?
- Vấn đề xảy ra đã bao lâu? Khi nào, đã khá hơn hoặc tồi hơn?
- Bạn có ý kiến gì về những nguyên nhân gây ra vấn đề?
- Bạn có bao giờ tìm cách giúp cho vấn đề hay cho những lo lắng khác về tình dục không?
- Bây giờ bạn có cảm thấy đang được giúp đỡ điều không?

### **VIỆC TIẾP CẬN THÔNG THƯỜNG VỚI NGƯỜI BỆNH**

Thông thường hơn so với các lĩnh vực khác của y tế học, người thầy thuốc cần đóng vai trò tích cực trong việc đề xuất cuộc bàn luận về các vấn đề tình dục. Việc đưa những câu hỏi thăm tra thường quy vào nội dung duyệt xét các hệ thống, là một biện pháp để đảm bảo không sót một phạm vi nào. Vấn đề tình dục có thể được nêu ra một cách thoải mái sau những câu hỏi xoay quanh kinh nguyệt phụ nữ, và xung quanh tuổi niệu ở nam giới. Một số nhà làm sảng thích kết hợp những câu hỏi xung quanh chức năng tình dục với những câu hỏi về quan hệ thân thuộc, và những thắc mắc cá nhân. Để có kết quả hơn, những câu hỏi thăm dò không nên xoay vào

vấn đề quá, không nên ngũ ý rằng người bệnh là khác giới tính với mình mà cần tỏ ra có thái độ bằng quan.

Bảng 45-1 phác họa ngắn gọn bệnh sử tình dục được Ende và cộng sự nêu ra với mục đích phát hiện. Có thể thấy những hướng dẫn tương tự trong những bài chuẩn về tâm thần, và sản phụ khoa. Khi hỏi bệnh sử về tình dục, ghi nhớ được một số câu hỏi như thế cũng có ích. Nhóm nghiên cứu về Tiểu bộ khoa học tâm thần có xuất bản một hướng dẫn chi tiết đánh giá chức năng tình dục.

Những câu hỏi thăm dò thay đổi tùy thuộc vào tuổi và hoàn cảnh của người bệnh. Những câu hỏi như thế cần phải trở thành thường quy, nếu không, người thầy thuốc có thể bỏ qua vấn đề, hoặc trả lại vấn đề một cách muộn mẩn, hoặc có thể bị căng thẳng hay lúng túng khi nghĩ cách tìm ra các câu hỏi thăm dò trong quá trình hỏi bệnh sử.

Một khi bệnh hoạn được gọi ra hay do người bệnh tự nêu ra, phải hỏi chi tiết bệnh sử về các biểu hiện bệnh và những triệu chứng kèm theo. Việc đánh giá vấn đề tình dục cũng tương tự như việc đánh giá vấn đề thuộc hệ thống khác. Bệnh sử tình dục đặc biệt bao gồm những thông tin về quan hệ với bạn tình, những nỗi căng thẳng, lo âu, định kiến, thái độ; những yếu tố liên quan giữa cá nhân với cá nhân cũng cần được đề cập. Một bệnh án đầy đủ cần lưu ý cần thận đến nhiều yếu tố quyết định, một sự đánh giá tí mỉ người bệnh như một con người và một sự nghiên cứu phạm vi của các triệu chứng, thường đem lại một chẩn đoán chấp nhận được, khiến người thầy thuốc có thể hoặc điều trị bệnh nhân, hoặc cho lời chỉ dẫn thích hợp.

Người thầy thuốc có trách nhiệm đặc biệt là khêu gợi sự băn khoăn về tình dục khi có kèm theo những vấn đề về y học có vẻ tác động đến chức năng tình dục. Người bệnh có thể sợ các hoạt động tình dục sau khi bị nhồi máu cơ tim hay sau những đợt loạn nhịp tim, hay có thể nhìn thấy trước sẽ mất chức năng tình dục, sau khi bị mổ cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo, cắt tử cung hoặc bị sử dụng những phương pháp điều trị khác dùng đến đường niệu sinh dục. Những rối loạn khác có thể tác động trực tiếp hoặc gián tiếp làm mất đời hỏi tình dục, hoặc làm thay đổi hình dáng cơ thể (chương 43 và 44). Qua đó ta được những vấn đề về tình dục, người thầy thuốc có thể giúp bệnh nhân xử lý đúng đắn, và đôi khi có thể tránh được những rối loạn dù là số, hay

do quan niệm sai lầm gây ra.

Cần đậm bảo tinh cảm trong khi bàn về những vấn đề tình dục, dù rằng kiểu tinh cảm ấy thường cũng chỉ là mang tính quan hệ thầy thuốc - người bệnh. Điểm bảo tinh cảm là đặc biệt quan trọng khi người thầy thuốc lại điều trị cả những thành viên khác trong gia đình người bệnh, hoặc khi người bệnh muốn bén đến thái độ người hôn nhân, trênh hướng hoặc ngoài pháp luật.

Người thầy thuốc cần chú ý giữ tu thể như khi hỏi bệnh án, như sử dụng những từ ngữ khoa học trong những phần của bộ phận sinh dục và những hoạt động tình dục. Những từ địa phương, những tiếng lóng, dối khai cố tình dùng một cách sai lầm làm thoải mái cho người bệnh, nhưng câu nói dưa và những nhận xét không đúng cách đều nên tránh, mặc dù người bệnh vẫn dùng. Những lời bình luận tưởng như vô tình của người thầy thuốc có thể còn lưu trong trí người bệnh.

Một khi desan trước được nỗi hận kêu, người thầy thuốc có thể tìm đường lẩn tránh câu hỏi, trong khi người bệnh lại có thể định được câu hỏi trực tiếp. Ngược lại, một số bệnh nhân lại nói bóng bảy một cách gián tiếp những vấn đề về sinh dục bằng những thành ngữ như "thay đổi trạng thái tự nhiên", hay "những vấn đề trong quan hệ" chẳng hạn, trừ khi người thầy thuốc không nhạy bén với những cảm xúc và ngôn ngữ, thì sự tìm hiểu sẽ bị gián đoạn. Người bệnh cho rằng người thầy thuốc không quan tâm đến thông tin tiếp theo nữa. Dù khi những vấn đề tình dục biểu lộ gián tiếp của những phản phẫn khác liên quan đến hệ thống tiết niệu-sinh dục.

Hai loại người bệnh - người sấp già và người còng giàt tinh - trình bày những vấn đề đặc biệt về đánh giá chức năng tình dục.

Các thầy thuốc thường không hiểu rõ tình dục của những người bệnh sấp già. Với sức khỏe phái đàn ông còn giữ được như cầu tình dục và khả năng tình dục cho tới tuổi già, Liệt dương vào bất cứ tuổi nào đều là bệnh lý. Người phụ nữ cũng có thể duy trì được đáp ứng tình dục nhưng hình như tuy phản nản bị mất bạn lồng bón. Các thầy thuốc có thể tự tìm kiếm, không để ra những câu hỏi vì đã nhận thức một cách không đúng rằng những thời điểm tình dục không thể kéo dài do quá trình tuổi già. Một khác, có những bệnh nhân him thầm chấp nhận sự mất chức năng tình dục do có những quan niệm sai

lầm tương tự về tác động của bệnh tật và tuổi tác. Sự suy sụp có thể là một yếu tố trong những trường hợp này. Ở đây, những câu hỏi của thầy thuốc gần liên với lời phát biểu làm vững dạ cho những ý nghĩ sai lầm của nhiều người là họ sẽ chẳng bao giờ còn có khả năng được hưởng lại những quan hệ tình dục nữa, thầy thuốc sẽ đưa vấn đề trao đổi và khơi dậy những niềm hy vọng cho người bệnh.

Những bệnh nhân đồng tính luyến ái có những rối loạn về chức năng tình dục thường không được các thầy thuốc thuộc giới tính khác điều trị một cách có thiện cảm. Trong một nghiên cứu về chăm sóc phụ khoa cho những phụ nữ đồng tính luyến ái, người ta thấy có một trở ngại lớn nhất trong thông tin là các thầy thuốc thừa nhận rằng, tất cả các bệnh nhân đều luyến ái khác giới tính. Những dân ông đồng tính luyến ái có những vấn đề tương tự đối với những thầy thuốc khác giới tính. Một số bệnh nhân đồng tính luyến ái thích đến các thầy thuốc cùng giới tính hay đến những bệnh viện điều hành bởi những tổ chức cùng giới tính. Nhiều thầy thuốc cũng cung cấp chứng nhận dân có một số lõi những quan niệm sai lầm tiềm ẩn xung quanh thái độ đồng tính.

Kinsey và các cộng sự của ông cho biết tình hình chung về đồng tính luyến ái tại các nước phương Tây. Trong điều tra của ông trên hơn 16.000 dân ông và dân bà Mỹ, Kinsey cho biết, có khoảng 4% nam giới và 2% nữ giới có hoạt động duy nhất đồng tính luyến ái trong suốt cuộc đời của họ, và 13% dân ông khác có hoạt động chủ yếu đồng tính luyến ái ít nhất là 3 năm trong đời sống của họ. Quan hệ đồng tính luyến ái tạm thời hay ngắn đoạn từng thời kỳ là phổ biến ở cả dân ông và dân bà. Có khoảng một phần ba số nam giới được điều tra đã có một hoặc nhiều lần quan hệ đồng tính luyến ái sau đây thôi. Trong những công trình nghiên cứu trên những người đồng tính luyến ái và không thấy có mối liên quan nào giữa đồng tính luyến ái và cấu trúc gia đình, những kinh qua thời thơ ấu hay ảnh hưởng ruột rà. Sự sám không phù hợp về giống là yếu tố tiên định duy nhất của phát triển đồng tính. Đồng tính luyến ái không phải là do cá nhân có ý thức chọn lựa mà có vẻ như phát sinh trong một bệnh cảnh đã có sẵn từ trước. Đồng tính luyến ái cũng không kèm theo bệnh lý tâm thần hay rối loạn nhân cách và vẫn phù hợp với sự phát triển bình thường của xã hội. Mặc dù, nền văn hóa chúng ta ngày

càng chấp nhận đồng tính luyến ái, những người đàn ông truy lục và những phụ nữ đồng tính luyến ái đôi khi vẫn phải sự ruồng bỏ cá nhân và sự phản biện đối xử việc làm. Việc luồng trước sẽ bị ruồng bỏ có thể làm cho người bệnh gián giếm thấy thuộc tình trạng đồng tính luyến ái của mình.

Với tình hình dịch tễ học về chứng suy giảm miễn dịch mạc phái (bệnh SIDA) gặp phổ biến ở những nam giới đồng tính luyến ái, vấn đề đặc biệt quan trọng đối với người thầy thuốc là biết định hướng tình dục cho các bệnh nhân nam. Thông tin này cũng cao phép thẩm hiểu những rối loạn khác như viêm gan và viêm trực tràng, mà những người đàn ông đồng tính luyến ái có xu hướng mắc phải. Những người phụ nữ đồng tính luyến ái cũng có thể được điều trị tốt hơn khi việc định hướng tình dục của họ được hiểu rõ. Cũng như trong những lĩnh vực khác của tình dục, một tiếp cận đơn giản trực tiếp đến kết quả thường được người bệnh hoan nghênh. Một thầy thuốc có kinh nghiệm chủ trương hỏi tất cả các bệnh nhân xem họ luyến ái cùng giới hay khác giới. Những thầy thuốc khác thì đơn giản nghĩ tất cả các bệnh nhân cho biết họ là thích loại tình dục nào. Trong mọi trường hợp, bệnh SIDA là một lo lắng lớn sảng, những bệnh nhân nam đồng tính luyến ái có thể cảm thấy sợ hãi mắc bệnh và có thể được an tâm nếu được bùn luận rõ ràng. Ngay cả những bệnh nhân đã thành lập gia đình cũng có thể có những hoạt động giấu giếm đồng tính luyến ái. Những hoạt động này có những giao ý tăm sảng quan trọng. Cha mẹ của những đương sự đồng tính luyến ái kêu gọi sự giúp đỡ của các thầy thuốc. Họ cần được bảo lãnh rằng đây không phải là lỗi của họ vì con cái của họ có thể sống một cuộc sống thưa mòn và phát triển trong khi có luồng đồng tính luyến ái. Điều quan trọng cần nhấn mạnh là đồng tính luyến ái không kèm theo bệnh học lâm thâm. Không phải do đương sự chọn lựa và không chịu trách nhiệm phải thay đổi.

**DÁNH GIÁ** Một khi đã khởi dậy nỗi niềm dày dặn về tình dục rồi, cần hỏi tiền sử ý mè về thái độ đặc trưng. Những từ ngữ về rối loạn tình dục có thể bị người bệnh dùng sai, cường điệu hay hiểu lầm. Những than phiền khác về tình dục phản ánh những quan niệm sai, sự thiếu hiểu biết hay sợ sệt, và khi khai thác thái độ một cách kỹ mè thì chúng ta các vấn đề là không có thật. Người bệnh có thể đánh giá quá cao hay đánh giá quá thấp chừng mực của vấn

dề, tùy thuộc vào định luồng tâm lý. Thị dụ: một phụ nữ tự tin rằng mình bị lãnh đạm về tình dục là do người bạn tình, vì những lý do thần kinh của bản thân anh ta đã so sánh chị một cách coi thường với các bạn tình nữ trước kia. Có thể thấy được nhiều từ trường hợp đầu tiên của vấn đề tình dục, từ bệnh cảnh của thái độ sau khi xuất hiện những triệu chứng, từ việc hỏi xem sự việc biểu hiện thường xuyên hay thay đổi tùy trường hợp, hay tình chất của việc làm tình.

Trong mọi rối loạn có một mối tương tác phức tạp giữa thực thể và xác động, và mọi triệu chứng về tình dục cần được đánh giá trong phạm vi quan hệ giữa người bệnh với các bạn tình, và trong phạm vi lâm tính và thái độ của người bệnh. Tiền sử nên khai thác những kinh nghiệm lúc mới, thái độ của cha mẹ và thái độ về tình dục thời thơ ấu, sự phát triển, hôn nhân và thai nghén. Thiết lập mối quan hệ giữa chức năng tình dục với sức khỏe chung là điều quan trọng cơ bản. Cũng cần thiết hỏi tiền sử đầy đủ về sử dụng thuốc đối với tất cả các bệnh nhân, kể việc quá lạm dụng thuốc và việc sử dụng thuốc theo chỉ định. Hiểu rõ những thói quen hàng ngày của người bệnh cũng có thể cung cấp những dấu mối quan trọng cho chẩn đoán. Sự mệt nhọc, sự phiên muộn và sự kích động cũng như sự xác định thời gian uống rượu, sử dụng thuốc men đều có thể giúp hiểu thấu nguyên nhân cơ bản.

Viec khám thực thể toàn thân, đặc biệt chú trọng khám bộ phận sinh dục là điều thiết yếu. Dối khi người bệnh giấu giếm hoặc không biết có những bất thường ở bộ phận sinh dục. Mặt khác, có những bệnh nhân khôn ngoan khác có thể giữ những quan niệm sai lầm, phi lý hay có cảm giác e thẹn về cơ thể của mình, và có thể đòi hỏi có sự đảm bảo cụ thể rằng bộ phận sinh dục của mình là đầy đủ bình thường. Ngay cả khi chẩn đoán rối loạn tình dục là do nguyên nhân tâm thần, người bệnh vẫn không để ý đến sự đảm bảo không có nguyên nhân thực thể, trừ khi đã có sự khéo léo chỉ dẫn những nguyên nhân có thể gây bệnh.

Những xét nghiệm thích hợp để phát hiện những bệnh lý thống kê hợp với xét nghiệm đặc hiệu khác nhau về nội tiết, thần kinh và các rối loạn hệ thống khác có kèm với các vấn đề tình dục đều được chỉ định (xem chương 43 và 44). Số chép ý về trạng thái tâm thần gồm có lối sống, tâm trạng xúc động, nội dung tư tưởng, cách phản ứng, thử thách thực tế, se

giúp người thầy thuốc xác định xem triệu chứng về tình dục có phải là một trạng thái rối loạn tâm thần hay không. Hiếm khi những vấn đề tình dục, đặc biệt mất đời hối tình dục lại là dấu hiệu biểu hiện một rối loạn của hệ thống thần kinh trung ương; khám xét tình trạng tâm thần có thể phát hiện những dấu hiệu sớm của chứng mất trí và những bệnh lý thực thể khác của não.

### NHỮNG CĂN NHẮC TRONG CHẨN ĐOÁN

Những rối loạn đặc trưng của chức năng tình dục được bàn trong chương 43 và 44. Tất cả những rối loạn này có thể thay đổi về mức độ nặng nhẹ, từ chỗ mất hoàn toàn chức năng trong mọi tình huống đến những rối loạn tương đối nhô nhát trong những hoàn cảnh đặc biệt, hay với những người tình dục biệt. Các người bệnh cũng có thể có những phản ứng khác nhau với những triệu chứng tình dục, người thi bò lỗ đi học giấu giếm sự bất lực trầm trọng của mình, người thi lại phản ứng một cách hoang mang, sốt hãi, trước những rối loạn nhô nhát.

Khi có mặt những yếu tố thực thể có ý nghĩa, thông thường cần phải phân biệt những triệu chứng tình dục xuất hiện *tiếp* với những rối loạn thực thể, như những rối loạn cấu tạo của hệ thống tiết niệu - sinh dục, rối loạn thần kinh liên quan đến phân bố thần kinh vào bộ phận sinh dục, những bệnh lý nội tiết ảnh hưởng đến sinh lý sinh dục và những rối loạn ảnh hưởng *thứ phát* làm thay đổi sức khỏe toàn thân, như những rối loạn sinh dục kèm theo bệnh viêm khớp dạng thấp, những bệnh ác tính, thần hư và những bệnh mạn tính khác, hoặc những rối loạn xảy ra cùng với những bệnh làm suy nhược cơ thể như bệnh nhồi máu cơ tim, phẫu thuật lớn và viêm gan. Những người bệnh có những rối loạn thực thể nguyên phát cần được tham vấn, để được giúp đỡ, nhằm chênh lệch sự mất mát vĩnh viễn về chức năng tình dục, nếu như những biện pháp điều trị không phục hồi được quá trình. Một điều đặc biệt có thể bị tác hại ngược lại bởi sự mất mát sinh lực toàn thân, bởi những yếu tố độc hại và chuyên hóa, những rối loạn về tình dục kết hợp với những bệnh của cơ thể cũng có thể là biểu hiện của sự thất vọng, sự suy sụp hoặc lo âu có thể bị những yếu tố tâm thần làm cho trở thành vĩnh viễn, mãi cả về sau khi những vấn đề thực thể đã không còn nữa. Rối loạn chức năng sinh dục kéo dài sau khi bị bệnh tim có thể phản ánh sự lo sợ chấn động ngồi trong khi kích thích tình dục.

Bên ngoài không thấy có nguyên nhân thực thể thì không có nghĩa rối loạn chức năng tình dục là do nguyên nhân tâm thần. Những thay đổi tình cảm về vận mạch và thần kinh không phát hiện thấy được qua những đánh giá thường quy đối với liệt dương, có thể nấp dưới một số trường hợp rối loạn chức năng cương cứng. Chẩn đoán liệt dương nguyên nhân tâm thần phải dành cho những trường hợp thực sự có rối loạn về xúc động. Những yếu tố tâm thần có tác động đến đáp ứng tình dục gồm sự sét và mâu thuẫn về giới tính, rối loạn xúc động làm đối kháng với kích thích tình dục và tức giận hay không thỏa mãn với người tình. Một khi tình dục bị suy tổn, dù bằng bất cứ lý do gì, thì sự lo âu sẽ phát triển và càng dẫn tới thiếu sót vì sợ những cuộc dụng độ tiếp theo. Trong một công trình nghiên cứu, chỉ có 14 phần trăm các trường hợp được chẩn đoán là do nguyên nhân tâm thần. Trong nhiều trường hợp rối loạn tình dục, những yếu tố tâm thần, tác động qua lại với một khả năng gây bệnh thực thể, để phát sinh những triệu chứng rõ rệt.

Những rối loạn *nguyên phát* nguyên nhân tâm thần, những rối loạn xuất hiện từ tuổi dậy thì có thể phân biệt được với những rối loạn thứ phát biểu lộ sự mất bù đối với những mức hoạt động dày dặn trước kia. Loại trên thường phản ánh những xung đột thầm kín mạn tính về tình dục. Khi người bệnh cầu mong sự giúp đỡ giải quyết rối loạn mạn tính, chẩn đoán sẽ là biết sự giúp đỡ đã được tìm kiếm thế nào trong thời điểm đặc biệt này. Sự mất bù thứ phát có thể là triệu chứng biểu hiện một thất bại về tâm lý hay một rối loạn trong quan hệ. Một số vấn đề về tình dục xảy ra gần liền với những chuyển động hay những thay đổi về cuộc sống như về hưu, thai nghén, khủng hoảng việc làm hay những tổn thất.

Những rối loạn tình dục khác là biểu hiện của những rối loạn tâm thần nhô nhát và chỉ đáp ứng với điều trị trực tiếp vào thân các rối loạn tâm thần. Sự giảm đáp ứng tình dục như liệt dương hay rối loạn xuất tinh có thể là biểu hiện của suy sụp. Những bệnh hoạn kỳ quái về tình dục như tăng hoặc giảm hoặc dừng tình dục có thể là biểu hiện của chấn phát chứng loạn tâm thần. Những tính chất kỳ lạ của các triệu chứng hay cường độ của các cảm giác kết hợp có thể là mẩn chàm tối nhất để chẩn đoán sự có mặt của chứng rối loạn tâm thần. Cường tình dục cũng có thể xảy ra cùng với sự ham mê điện cưỡng tần

công hay với biểu hiện của suy sụp, đặc biệt đối với những người sau mén kinh.

Rượu có thể đóng vai trò có ý nghĩa trong việc làm suy giảm khả năng tình dục. Thường trong giai đoạn đầu của liệt dương thứ phát có kết hợp với uống rượu, và triệu chứng suy sụp vào quãng giữa đời sống thường liên quan với liệt dương thứ phát, có thể tiếp tục bị phức tạp thêm do lạm dụng rượu. Các thuốc ngủ và các chất có thuốc phiện cũng có thể làm giảm dục tình và gây liệt dương. Những thuốc hạ huyết áp, những chất làm dịu thần kinh, thời miên, giảm đau và an thần cũng có thể gây suy yếu chức năng sinh dục, đặc biệt ở nam giới.

Những rối loạn tình dục có thể phát sinh sau những tình tiết sang chấn. thí dụ: liệt dương có thể xuất hiện sau khi khám bằng soi bằng quang hay thắt ống dẫn tinh, mặc dù phương pháp không trực tiếp gây ảnh hưởng sinh lý lên chức năng tình dục. Một tai nạn ô tô, cuộc xô xát, thai nghén, những khó khăn trong trình thai, những va chạm nào động về tình dục và một loạt những tình tiết xúc động quan trọng, có thể đột ngột gây nên những thay đổi trong chức năng tình dục. Ở phụ nữ, hoặc bị hiếp dâm hoặc đâm dục quá độ trong hồi còn trẻ đều có thể dẫn tới ức chế kéo dài và rối loạn chức năng tình dục. Nhiều phụ nữ bắt đầu đi có tiền sử bị cuồng dâm hay loạn luân, những người khác lại có thể có chút tri nhớ về những sự kiện sang chấn, đặc biệt xảy ra vào thời thơ ấu, tuy vậy những sự kiện này có thể tác động ảnh hưởng sâu sắc đến tình dục ở tuổi trưởng thành. Người thầy thuốc kỹ tính có thể cung cấp điều cần thiết một cách vô hình những rối loạn tình dục. Da số bệnh nhân tự nghĩ ngòi minh và không thỏa mãn tình dục mặc dù họ hoạt động đầy đủ. Nên chú ý có khái niệm về ngưỡng của những rối loạn để phân biệt những thăng trầm bình thường với những vấn đề cần phải điều trị.

**NIÊU TRỊ:** Một số vấn đề tình dục được giải quyết tự nhiên trong khi đánh giá quá trình, đặc biệt trong khi tiến hành rộng rãi. Với những vấn đề tồn tại lâu, người thầy thuốc phải quyết định hoặc điều trị cho bệnh nhân, hoặc gửi bệnh nhân đi nơi khác. Cách xử trí đối với rối loạn chức năng tình dục do nguyên nhân thực thể được mô tả trong chương 43, 44, 330 và 331. Những vấn đề tình dục liên quan với những bệnh thực thể như thế, thi thích hợp nhất là được những người thầy thuốc điều trị rối loạn thực thể xịt trị luôn. Thông thường những rối loạn

thứ phát hay những rối loạn do phản ứng tâm sinh học thì phần lớn dễ chữa qua thăm vấn ngắn gọn, đặc biệt khi chúng xảy ra do những chấn động thần kinh. Các bệnh có những vấn đề sâu kín hơn có thể được xử trí tốt nhất bởi các nhà tâm thần học.

Kỹ thuật thăm vấn của thầy thuốc già dinh không thể sắp đặt theo cách đúng lề. Thời gian đầy đủ, không khí thoải mái và quan tâm thành thật của thầy thuốc là cần thiết. Ngoài bệnh cần được động viên để nói lên toàn bộ câu chuyện bằng cách chú ý kỹ mà đến những hoàn cảnh xấu hiện những triệu chứng, đến các thái độ của người bệnh và người tình, đến bản chất các mối quan hệ của người bệnh và đến những yếu tố có thể dẫn đến lo âu và suy sụp. Mục tiêu cần thiết phải xem xét những chỉ tiết thực thể của việc làm tình, sự giải quyết các triệu chứng thì có thể giải tiếp nhô những kỹ thuật tình dục. Không thỏa mãn về tình dục thường gây ra lo âu, từ đó dẫn tới những thất bại tiếp theo và ức chế tình dục. Nếu không làm giảm nhẹ lo âu và chấn dứt suy sụp, thì quá trình bệnh không thể hồi phục được.

Một số thầy thuốc không có ý định chọn phương pháp thăm vấn tình dục, trong khi những thầy thuốc khác lại coi phương pháp này là một hình thức hành nghề thỏa đáng. Trong mỗi trường hợp, người thầy thuốc cần phải gần gũi với những phương sách trong cộng đồng của mình, và hiểu những khả năng có thể, và những giới hạn trong các cách điều trị khác nhau. Những người thầy thuốc không tự cảm nhận tham vấn tình dục thường có quan hệ gần gũi với những nhà phụ khoa, tiết niệu và tâm thần học. Thêm vào đó, nhiều cộng đồng có những dịch vụ già dinh và dịch vụ thăm vấn. Sự gần gũi phải gắn liền với các vấn đề và với lối sống và cã tính của người bệnh. Một số người bệnh chỉ thích bàn những chỉ tiết nội tâm của vấn đề tình dục với thầy thuốc phụ khoa hay thầy thuốc khoa tiết niệu. Những người khác lại đến thẳng bệnh viện có tiếng, có tiếp xúc đạo đức, có giá trị cho điều trị rối loạn chức năng tình dục.

Sự chuyển đổi thường là một bước quá độ khó khăn cho người bệnh, vì nó ngay chuyển sang một người là sau khi đã giao phó mình cho thầy thuốc đã hiểu vấn đề của mình. Một người bệnh trước kia hào hức có thể mất hào hức một khi được chuyển sang người khác. Một số thầy thuốc có người thăm vấn cũng cộng tác với mình ở nơi làm việc. Hệ thống tổ chức

này có lợi là duy trì được mối quan hệ cá nhân giữa những người thám vấn và những người thầy thuốc, nhưng có điều bất lợi là nó khích lệ người thầy thuốc kết hợp với người thám vấn đánh giá những vấn đề xúc động hơn là tự hoàn thành giai đoạn chẩn đoán. Nếu người thầy thuốc tiếp xúc với người bệnh suốt trong quá trình điều trị, thì có thể đánh giá được hiệu quả của chương trình điều trị và góp phần giúp đỡ, đảm bảo.

Một số thí dụ minh họa một số nguyên lý điều trị người bệnh có rối loạn tình dục.

A.R. là một luật sư mới đây bị nhồi máu cơ tim, phản nản với thầy thuốc của mình rằng ông ta bị mất tình dục. Ông ta một người năng nổ, đam mê tranh, thảo luận và tự lập, thích chơi thể thao và là người đứng đầu đội. Thầy thuốc hỏi ông ta về những chi tiết cuộc sống hàng ngày và thấy rằng sự mất tình dục chỉ là một trong nhiều ức chế. Ông đã tránh những cuộc tranh luận, ngừng chơi bóng ném, giảm công việc nặng, đã mất cân và phát sinh mệt mỏi, kém ăn. Khi thêm thi phái hiện là ông sợ chết đột ngột và tin vào số mệnh rằng những ngày còn lại có thể đến được. Ông cho rằng sự giảm chất chê các hoạt động là mòn mòn tinh. Vợ ông đã chia phân số hối với ông và thuyết phục ông tránh kích động. Cả hai đã quyết định không quan hệ tình dục nữa suốt trong thời kỳ nguy sau khi ông mắc bệnh tim và ông đã không muốn tiếp tục lại. Qua nhiều đợt thám vấn, thầy thuốc an ủi ông rằng sự sợ hãi của ông đã cung cấp hóa quả, rằng có nhiều người bệnh có rối loạn về tim cũng cảm nghĩ như ông. Thầy thuốc đã chỉ rõ phạm vi mất khả năng của ông, đã giúp ông và vợ ông đặt kế hoạch phục hồi thực tế nhiều hoạt động cũ trước kia, trong đó có quan hệ tình dục.

L.D., một phụ nữ 26 tuổi đến thầy thuốc khám bệnh vì lý do khó khăn tình dục (linh dục, linh cảm tình dục ở phụ nữ). Chị đã bỏ chồng sau 6 năm cưới không đạt ý nguyện và đã tìm cách thỏa mãn bằng một loạt những vụ tình ngắn. Cuộc phỏng vấn cho thấy đây là một người bồn chồn, tranh chấp, luôn luôn không thỏa mãn, bất hạnh trong nghề nghiệp, đã nếm mùi thất vọng trong quan hệ thầm kín. Sau khi đã đánh giá kỹ lưỡng trạng thái cơ thể, những khó khăn tình dục và những điều trái qua của người bệnh, thầy thuốc quyết định cho rằng vấn đề của người bệnh phản ánh những mâu thuẫn tồn tại kéo dài về tâm thần và gởi bà ta đến thầy thuốc tâm

thần.

M.H., một người đàn ông bán hàng 34 tuổi, phản nản với thầy thuốc vì bị liệt dương. Ông là một người nóng nảy, không vững lòng, bất lực, làm việc cho một người anh. Vợ ông là một người môi giới buôn bán bất động sản đã bị mất việc và cay đắng. Hai con trưởng thành của ông định liều vào một tội nhẹ. Ông bị liệt dương khu trú trong phạm vi quan hệ với vợ. Trong một chuyện tình ngoài giá thú gần đây ông đã đạt nguyện vọng. Ông nói ông đã không thể bằng cách nào làm thỏa mãn được vợ ông, bà ấy hoặc rủ lui hoặc đòi hỏi quá mức. Thầy thuốc xác định liệt dương không có một cơ sở thực thể nào và gửi người bệnh đến một hàng dịch vụ, già dinh ở đó có thể hợp thành một đơn vị. Tại đây, người vợ được phát hiện là suy sụp tinh thần và được điều trị tâm thần. Về sau người bệnh cho biết, khi tình trạng suy sụp tinh thần của vợ đã khá lên, khả năng giao hợp đã trở lại.

Bà C.W. bị ung thư vú được hỏi về hôn nhân của mình. Bà cho biết chồng bà đã thói không quan hệ tình dục với bà từ khi người ta phát hiện ra bà có di căn ung thư. Thế là thầy thuốc tìm gấp người chồng. Ông này thừa nhận có chuyện tình ngoài giá thú và có ý muốn bỏ vợ. Ông cũng đã tả lại nỗi căm giận phi lý đối với vợ và những cảm giác xấu hổ và mất danh dự. Nỗi lèn sự việc là cuộc hôn nhân đã bị kết thúc bởi thường và ông ta không thể chịu đựng nổi sự đoán trước cái chết của vợ. Sự giao hợp với vợ nhắc nhớ ông ta sự mất mát đang đe dọa. Sự căm giận của ông và sự ngoại tình là kết quả của đau buồn. Thầy thuốc tinh cùi gấp ông ta nhiều lần. Bằng cách tránh tư thế của nhà đạo đức và bằng chỉ cho ông ta thấy nhiều người vợ của bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo cũng có những cảm giác tương tự, và tìm thấy khuya khuya trong các quan hệ ngoại tình, thầy thuốc đã giúp đỡ ông ta vượt qua xấu hổ và chia sẻ nỗi đau buồn với ông ta. Quá trình đã dần giảm nhẹ thầm cảm và trong một cuộc tiếp xúc một dịp đặc biệt với người thầy thuốc, ông ta vẫn còn ở lại với người vợ và giúp bà suốt thời gian đau cuối cùng của bà.

#### THẦY THUỐC TƯ VẤN VỀ HÔN NHÂN

Phần lớn đánh giá những vấn đề về tình dục đòi hỏi cố định một số lưu ý về hôn phối và những quan hệ tình dục khác. Từ ván tập trung chủ yếu vào những quan hệ nói trên, được gọi là *tu ván hỏi*.

nhanh. Trong khi tiếp xúc thường, về y học chỉ nhấn mạnh về cá nhân người bệnh, thì tư vấn bón nhân lại đề cập đến cả hai bên đối tượng, mặc dù đôi khi có thể xem xét riêng rẽ từng người.

Tinh chất đặc trưng của tư vấn phụ thuộc vào những tham phiền hay vào thời gian sống của hồn nhiên. Điều cần thiết chú ý là sự sẵn sàng của thầy thuốc để bố trí riêng thời gian lo liệu thế loại việc này, và để phát triển mối quan tâm đến chức phận sức khỏe của người bệnh, tới cả những hậu quả do bệnh gây ra. Những cảm động và những chuyển đổi trong những năm đầu của hồn nhiên phải được đánh giá cẩn thận, như những sức ép do con cái gây nên. Trong những năm sau, những vấn đề về việc làm và những mâu thuẫn trên các vai trò có thể nổi lên, tiếp theo là sự phát sinh hội chứng "vô rỗng", hậu quả của mẫn kinh và giữa cuộc sống và hội chứng suy sụp ở nam giới như bóng tã tối dân, và những thực tiễn của tuổi tác xuất hiện.

Đa số những vấn đề về hồn nhân không phải do những khó khăn về tình dục gây ra, mặc dù những vấn đề về tình dục có thể là định dấp dài, đặc biệt trong môi trường điều chỉnh tình dục được công khai rộng rãi. Sự tháo mãn về tình dục phụ thuộc vào những khía cạnh rộng lớn về quan hệ giữa các người tình với nhau và vào sức khỏe vật chất và tinh thần. Người thầy thuốc cần tinh túc điều tra những mức độ sâu lắng này trong khi tư vấn bón nhân. Theo nghĩa ấy, cuộc tư vấn về những vấn đề tình dục là phụ thuộc vào kết quả khả quan của tư vấn bón nhân. Mỗi bước vào tiếp cận đã phải định mức thắc mắc đối với cả hai phía. Nếu một phía quyết định cắt đứt hồn nhân, cuộc tư vấn sẽ nhằm thông báo tin tức cho phía bên kia và có thể cho lời khuyên giúp đỡ pháp lý. Một khác, nếu mỗi phía quyết định rõ ràng sim cách ly dị thì cần đánh giá rõ quyết định, vì nó có thể che giấu một sự suy sụp tinh thần, một phản ứng hoang tưởng hay một vấn đề án náo mà người ta muốn tránh bằng cách rút chạy, chẳng hạn như xấu hổ đối với một sự việc, sự hỏi, bệnh hoạn hay thất bại cá nhân.

Trong tư vấn bón nhân, cũng như trong tư vấn y học khác, tránh cho lời khuyên trực tiếp đối với những quan hệ giữa cá nhân thì tốt hơn. Bằng cách xác định tinh chất của vấn đề, người thầy thuốc làm cho người bệnh có thể đi đến quyết định tiến trình của hành động. Qua cách dì sát vào những mâu thuẫn già định hay qua cách tán thành một tư thế

đạo đức, người thầy thuốc có thể đưa những khuynh hướng của mình vào một cách không thích hợp hoặc để bón thân chúng lôi kéo một phía trong hai phía hòa nhau.

## 46. CHỨNG RÂM LÔNG VÀ CHỨNG NAM TÌNH HÓA

Chứng râm lông, sự mọc lông tóc ở phụ nữ theo kiểu đặc biệt của nam giới là một vấn đề hay gặp và phức tạp. Sự phân bố và sự mọc lông tóc ở người bình thường chịu sự kiểm soát của di truyền và nội tiết. Vì thế, có sự thay đổi đáng kể về mọc lông tóc ở đàn ông và đàn bà bình thường. Về hậu quả, sự mọc lông tóc bất thường đòi hỏi xác định. Một số bệnh nhân có thể chú ý tìm đến y tế bởi vì người thầy thuốc có thể coi đó là một nhược điểm về thẩm mỹ. Những người khác, vì những sự khác nhau về cá nhân hay về văn hóa, có thể không bị phiền lòng về những mức độ đáng ngạc nhiên của râm lông. Điểm chung trong đối xử với người bệnh này là phân biệt những trường hợp bệnh lý hiếm xảy ra, mà râm lông là biểu hiện của một hội chứng cơ bản của sự nam tính hóa hay giảm nữ tính hóa, phần đông những phu nữ râm lông coi sự tăng mọc lông chủ yếu là vấn đề mỹ quan.

### ĐIỀU KHIỂN SỰ MỌC VÀ PHÂN PHỐI LÔNG BÌNH THƯỜNG

**Điều khiển nội tiết** Các hormon nam (androgen) là những yếu tố quyết định chủ yếu việc phân phối mọc lông ở cả hai giới tính. Có ba androgen chính lưu thông trong máu, ở nam giới là dehydroepiandrosteron, bắt nguồn từ thượng thận; androstenedion bắt nguồn từ thượng thận và buồng trứng; testosterone được cả buồng trứng và thượng thận tiết ra và được các mô ngoại vi chuyển từ dehydroepiandrosteron và androstenedion sang. Sự sản sinh androgen của vỏ thượng thận được điều hòa trước hết bởi ACTH, trong khi đó, sự chế biến androgen của buồng trứng được LH điều khiển. Các loại androgen khác nhau này phải được chuyển thành testosterone (hay dihydrotestosterone) trước khi được các nhận cảm androgen của các tế bào đích tiếp nhận, và đem lại tác dụng nam tính. Như vậy, các androgen thượng thận chỉ có tác dụng nam tính hóa ở mức xa, đóng vai các tiền chất của testosterone và

dihydrotestosterone.

Ở người bình thường có nhiều kiểu liên quan được xác định giữa mọc lông, tóc và androgen, trong khi lông nách, lông mu mọc với những lượng androgen ít, do thường thận chế tiết. Vì thế lông ở những vùng này mọc gần như đều nhau ở nam giới và nữ giới. Sự mọc lông ở những vùng điển hình của nam giới đòi hỏi những mức androgen lớn hơn, thông thường do tinh hoàn sản xuất. Những vùng này gồm mặt, phía trên của dây tam giác mu, ngực và tai. Cuối cùng, sự hồi đầu biểu lộ sự giảm thiểu trung gian của androgen. Lý do của sự đáp lại khác nhau của những vùng khác nhau của cơ thể với androgen cũng loại hoặc loại tương tự vẫn chưa được biết rõ. Về lý thuyết mà nói, sự chuyển hóa của các androgen có thể đã khác nhau ở các vùng khác nhau hoặc các nhận cảm hormone (hormone receptors) có thể đã thay đổi. Nang lông cũng giống như một số tế bào khác đáp lại với androgen, đòi hỏi có sự chuyển đổi từ testosteron sang dihydrotestosterone để biểu lộ tác dụng của androgen, nang lông ở tất cả các vùng của cơ thể hoàn thành sự chuyển đổi này tốt như nhau. Hơn nữa, sự nhận cảm thiết yếu cho tác dụng của androgen đối với những tế bào khác (chương 330) là cần thiết cho tác dụng của dihydrotestosterone đối với nang lông. Những rối loạn di truyền có sản sinh testosteron bình thường, nhưng thiếu nhận cảm androgen sẽ làm cho thiếu hoặc không có lông nách, lông mu, lông mặt, lông thân và lông chi (chương 333). Ở những người bình thường, sự đáp ứng mọc lông với androgen khác nhau theo vùng cơ thể là kết quả của sự khác nhau về lượng nhận cảm androgen ở các nang lông tại các vùng khác nhau.

**Những yếu tố di truyền** Mặc dù cùng lượng hormone giống nhau nhưng có sự khác biệt nhau rõ rệt về sự phân bố mọc lông giữa những cá nhân với cá nhân, giữa những nhóm chủng tộc với nhau ở mặt, ở thân và ở mu. Những người có lông tóc thẫm màu, những người da trắng có sắc tố thẫm màu, dù ở giới tính nào đều có xu hướng rậm lông hơn những người da vàng hay da vàng nhạt. Những người phương Đông, những người Mỹ gốc Án Độ và những người da đen, tinh trùng bình, ít rậm lông hơn những người da trắng. Những người phương Đông hiếm khi có lông ở mặt và ở thân thể trừ những vùng như mu và nách. Hơn nữa, những người Mỹ gốc Án Độ hiếm khi bị hồi đầu ở cả hai giới. Mẫu hình mọc lông không đồng nhất cũng gặp trong các gia đình.

Sự thừa kế các kiểu mọc lông, tóc là phức tạp và có lẽ có tính chất nhiều nguồn gốc.

#### Bảng 46-1. Những dấu hiệu lâm sàng giảm nữ tính và nam tính hóa

Dấu hiệu của giảm nữ tính	Dấu hiệu của nam tính hóa
Vô kinh	Hồi trán
Giảm kích thước vú	Tăng kích thước các cơ dài vai
Mất những đường cong của cơ thể nữ	Phì đại âm vật Giọng nói trầm, thấp
	Trứng cá

**Những yếu tố khác** Tuổi tác là điều kiện tiên quyết biểu lộ một số kiểu phát triển lông tóc. thí dụ: ở nam giới thường tăng mọc lông ở thân và ở chi trong nhiều năm sau khi hàm lượng androgen trong huyết tương đạt cực đại. Ngược lại, một androgen không làm giảm mọc lông tóc bình thường ở dân ông và bình phục hoàn toàn chứng rậm lông ở dân bà. Sự xuất hiện lông mu thường là hiện tượng báo trước dậy thì ở phụ nữ. Trong 3 tháng đầu của thai nghén, người phụ nữ thường thấy tăng mọc lông ở mặt, ở chi và ở ngực. Mãn kinh thường kèm theo rụng lông ở vùng mu, nách và chi, trong khi ở mặt thì lại tăng mọc lông vào thời kỳ sau mãn kinh. Cơ sở sinh lý của những thay đổi này chưa được rõ, và không thể hoàn toàn giải thích qua những thay đổi mức androgen trong cơ thể.

**SỰ MỌC VÀ PHÂN BỐ LÔNG TÓC BỆNH LÝ**  
Để đánh giá rậm lông ở nữ giới, nét đặc trưng quan trọng nhất là có nam tính hóa hay có giảm nữ tính kèm theo (bảng 46-1). Ở những bệnh nhân có tăng sinh androgen, những dấu hiệu giảm nữ tính như rối loạn kinh nguyệt chẳng hạn hay gấp hơn là những dấu hiệu nam tính hóa. Nam tính hóa cần phải được phân tích, đánh giá thận trọng, ít nhất với hai lý do. Trước hết là những dấu hiệu về nam tính hóa (phì đại âm vật, hồi đầu, tóc thô, rậm lông) chẳng hạn có tăng quá androgen ở vào một vài thời điểm của cuộc sống của người bệnh, chứ không nhất thiết là có bệnh lâm sàng sự hoạt động trong thời điểm đánh giá. Cần thiết phải định lượng androgen trong huyết tương hay tốc độ sản sinh androgen để xác định xem có đang tăng quá quá androgen không. Thứ đến,

một sự tăng sinh mạnh mẽ androgen có thể không đi kèm theo dấu hiệu nam tính hóa rõ rệt; nghĩa là cùng một mức độ androgen có thể gây chứng phái đại âm vật ở người bệnh này mà lại không gây ở người bệnh khác.

#### NHỮNG NGHIÊN CỨU VỀ CHẨN ĐOÁN

**THUỐC** Thuốc có thể gây tăng mọc lông mà không gây những dấu hiệu giảm nữ tính hay nam tính hóa. Những thuốc như thế gồm có phenytoin, minoxidil, diazonid và hexachlorobenzene. Các androgen tổng hợp có tác dụng androgen.

**KHỐI U** Sự xuất hiện nhanh của mọc lông có hoặc không có kèm theo nam tính hóa rõ ràng đều gợi ý có nguồn sản sinh androgen từ khối u. Những khối u như thế gồm những u tuyến, ung thư thượng thận, khối u buồng trứng như arrhenoblastoma, sản sinh androgen. Những khối u này trực tiếp sản sinh androgen. Các khối u Krukenberg của buồng trứng kích thích mọc buồng trứng lành ở xung quanh sản sinh androgen.

**BỆNH BUỒNG TRÙNG DA NANG** Nguyên nhân thông thường nhất gây tình trạng cường androgen của buồng trứng là bệnh buồng trứng da nang. Loại rối loạn này có bệnh cảnh lâm sàng rõ ràng, thay đổi từ rậm lông trung bình đến vô kinh hoàn toàn và nam tính hóa. Một nổi bật để chẩn đoán là xuất hiện từ tuổi dậy thì hiện tượng không phóng noãn trưởng thành và rậm lông; buồng trứng tăng kích thước, béo bệu và vô kinh (tức là hội chứng Stein-Leventhal). Một nổi bật nữa trên chỉ số trong một nửa hoặc non nửa số những bệnh nhân có bệnh này và không cần đến khám để chẩn đoán bệnh (xem chương 333). Bất thường cơ bản trong bệnh buồng trứng da nang chưa được hiểu biết đầy đủ. Tăng đậm độ LH trong huyết tương làm như mọc của buồng trứng và những tế bào của vỏ trong nang noãn tăng chế tiết androgen.

**NHỮNG THẾ NHẸ CỦA QUẢ SẢN TUYẾN THƯỜNG THÂN** Tuyến thường thận cũng có thể là nguồn tăng sinh androgen trong trường hợp không có khối u. Những khuyết tật di truyền trong sản sinh steroid của thượng thận (quả sản tuyến thường thận bẩm sinh) như suy乏 men 21-hydroxylaza, men 11b-hydroxylaza và men 3b-hydroxysteroid dehydrogenaza có thể gây nam tính hóa. Mỗi suy乏 enzym này có thể xảy ra trong thể xuất hiện muộn với chứng rậm lông hay nam tính hóa, và kinh nguyệt không đều trong tuổi dậy thì và tuổi trưởng thành (xem chương 333). Biểu hiện lâm sàng trong

những trường hợp này khó phân biệt với bệnh buồng trứng da nang. Chứng suy乏 men 21-hydroxylaza hay gấp nhất và đã được nghiên cứu rộng rãi nhất. Tỷ lệ gấp trong số những người rậm lông nói chung, trong số những người thiếu kinh có lẽ vào quãng vài phần trăm. Việc thấy các hàm lượng cao androgen thường thấy trong huyết tương (như dehydroepiandrosterone sulfat) hay thấy hiện tượng cường androgen trong khi dùng desametazon để ức chế không nhất thiết có ý nghĩa về sự tăng sản sinh androgen là do suy乏 đặc hiệu sản sinh steroid của thượng thận. Nhưng những phát hiện này có thể có ích trong việc hướng dẫn điều trị.

**CHỦNG RẬM LÔNG KHÔNG RỘ NGUYỄN NHÂN** Đối với nhiều phụ nữ có rậm lông không thể lập được chẩn đoán đặc hiệu. Từ ngữ "rậm lông không rõ nguyên nhân" được dùng cho những phụ nữ có tăng rõ ràng androgen nhưng lại có kinh nguyệt đều, có buồng trứng kích thước bình thường, không thấy dấu hiệu của khối u thường thận hay buồng trứng và chức năng thượng thận cũng bình thường. Ở những phụ nữ này thường có sự tăng nhẹ androstenedion và testosterone trong huyết tương. Testosterone sản sinh cao hơn bình thường, nhưng ở mức thấp hơn so với những người có bệnh buồng trứng da nang.

Kinh nghiệm sử dụng chất kháng androgen cyproteron acetate (không có ở Mỹ) chứng tỏ rằng thể rậm lông này có vai trò trung gian của androgen, vì điều trị có làm nhẹ bệnh. Những phụ nữ mắc chứng rậm lông không rõ nguyên nhân có thể mãi mãi có sự chế tiết androgen bình thường, hay biểu hiện một tình trạng bệnh lý thật sự. Một số phụ nữ trước đã định chẩn đoán là rậm lông không rõ nguyên nhân, nay lại có biểu hiện nhẹ ban đầu của bệnh buồng trứng da nang, nhưng phản ứng rậm lông không đi kèm theo hay có những triệu chứng tiếp theo của rối loạn chức năng buồng trứng. Nếu những người phụ nữ này có mức sản sinh androgen bình thường thì sự rậm lông của họ chủ yếu là nhược điểm về mỹ quan.

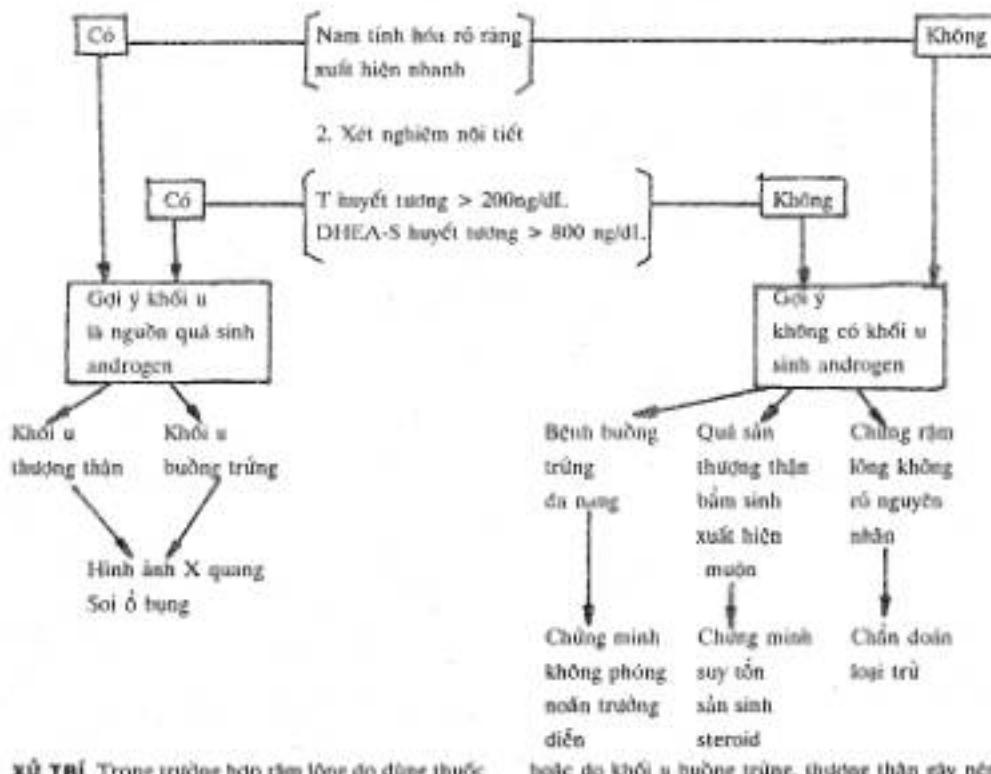
**GÁNG GIÁ CHẨN ĐOÁN** Sự quyết định đánh giá một chẩn đoán phức tạp vào thời điểm nào là tùy thuộc vào nhiều yếu tố. Một sự đánh giá như thế này là phù hợp đối với tất cả mọi phụ nữ có rậm lông và có nam tính hóa, hoặc là phải thực hiện đối với những phụ nữ chỉ có rậm lông đơn thuần, phụ thuộc vào mức độ trầm trọng, sự phản hồi và tốc độ mọc lông. Hình 46-1 cho thấy cách tiếp cận đánh giá chẩn đoán. Hồi bệnh sử, đặc biệt chú ý đến việc dùng thuốc và đến những chi tiết của phát triển dậy

thì, tiền sử kinh nguyệt và mối liên quan của chúng với sự xuất hiện tăng mọc lông. Khám thực thể nhằm đánh giá những vị trí mọc lông phụ thuộc vào androgen (mù, nách, mặt, thân và chi), và đánh giá những dấu hiệu của nam tính hóa liên quan với mức tăng sản sinh androgen khiến cho nghĩ rằng có khối u. Những dấu hiệu ấy gồm sự giãn rộng thanh quản (lâm trầm giọng nói), bờ vai rộng, phi đai lùn và tăng khối cơ vòng chì. Cũng cần tìm những dấu hiệu của tăng tiết cortisol, (cưng huyết, béo bụng thường xuyên, vết rạn và những đốm mờ ở cổ, ở trên xương đòn). Thăm khám tiêu khung để nắm bắt các khối u buồng trứng. Những xét nghiệm thích hợp trong đó có định lượng androgen trong huyết thanh và có thể chụp X quang để xác định hình ảnh các buồng trứng và tuyến thượng thận. Các định lượng mức cơ sở của dehydroepiandrosterone sulfat nếu cao hơn 800ng/dL, hay của testosterone nếu trên 200ng/dL là gợi ý có khối u, nguồn gốc của tăng

tiết androgen. Trong trường hợp hàm lượng testosterone ở vào phạm vi bình thường thì lại càng khó phân đoán, vì tổng hàm lượng ở phụ nữ không nhất thiết phản ánh hàm lượng hormon tự do hay hormon không gắn dù trong điều kiện tăng hay giảm globulin mang testosterone. Nếu nghĩ ngờ có hội chứng Cushing thì phải đánh giá bằng chứng nghiệm chuẩn ức chế bằng dexamethason, một khi chứng nghiệm thám dò bình thường (như bài tiết cortisol tự do trong nước tiểu hay sau ức chế qua đêm bằng dexamethason). Chẩn đoán bệnh buồng trứng đa nang dựa trên tiền sử và những nét lâm sàng đặc biệt trên một phụ nữ không phóng noãn trưởng thành. Những phụ nữ có rậm lông nặng kèm theo nang trứng cá có thể thám dò bằng chứng nghiệm kích thích cosyntropin ngắn hạn và do 17-hydroxyprogesterone trong huyết tương, để phát hiện quá sản tuyến thượng thận xuất hiện muộn (xem chương 325).

Hình 46-1. Tiếp cận chẩn đoán một bệnh nhân rậm lông. T=testosterone; DHEA-S = dehydroepiandrosterone sulfat.

1. Hỏi một bệnh sử / Khám thực thể



việc điều trị không phức tạp. Phải ngừng thuốc hoặc phải cắt bỏ khối u. Trong trường hợp có suy tổn sản sinh steroid tuyến thượng thận, điều trị bằng cách dùng glucocorticoid để ức chế sự sản xuất thừa ACTH, do đó ức chế sản sinh androgen. Trong hầu hết các trường hợp (bệnh buồng trứng đa nang cũng như chứng rậm lông không rõ nguyên nhân) cần phải sử dụng cả hai mặt điều trị, thẩm mỹ và ức chế sản sinh androgen hay kháng tác dụng androgen tại phạm vi nhạy cảm.

Điều trị thẩm mỹ trực tiếp nhằm vào cách che dấu hay nhổ lông ở những vùng da lộ ra ngoài. Những đám lông nhỏ có thể tẩy trắng bằng hydrogen peroxid. Những phương pháp làm mờ lông được xếp làm hai loại, làm rung lông (làm mờ lông khỏi bề mặt của da) và nhổ lông (lấy nguyên cả lông và chân lông). Kỹ thuật làm rung lông có thể dùng phương pháp cạo, có thể dùng phương pháp hóa học. Cao không có tác dụng giảm tốc độ mọc lông hay giảm thô (mặc dù những đầu mọc cũn của lông có thể gây nhám). Nhưng cao ở những vùng ngoài nách và cẳng chân không được đa số phụ nữ chấp nhận. Phương pháp làm rung lông bằng hóa chất có tác dụng đối với những vùng cũn làm rung lông giới hạn và thường vô hại nếu sử dụng đúng đắn. Phần lớn những chất làm rung lông có thể mua được là các thể phẩm của cồn lưu huỳnh như acid thioglycolic. Những chất này khử các liên kết disulfid trong các nhánh peptid của keratin. Sợi lông trương ra, mềm dì với mức có thể rửa sạch ra khỏi da. Cần cẩn thận tránh da bị kích thích vì tính kiềm của các chế phẩm này. Nhổ lông tạm thời có thể bằng cách nhổ (chỉ tiến lõi khi lông mọc riêng rẽ) hoặc dùng liều pháp quết sáp. Sáp được làm chảy ra rồi quết lên da. Khi sáp nguội đi và kết lại, người ta lột sáp ra và lông bị bóc ra theo. Phương pháp này không được thoát máu nhưng có thể đạt kết quả tốt nhất tại các phòng điều trị. Nhổ lông có tác dụng lâu dài chỉ có thể tiến hành bằng phương pháp điện phân. Phương

pháp điều trị này tốn kém và mất nhiều thời giờ, kết quả phụ thuộc vào kỹ xảo của nhà điện phân.

Trong khi điều trị thẩm mỹ được tiến hành, cũng nên thử làm giảm sự quá sản sinh androgen. Điều trị kết hợp với thuốc tránh thai uống để ức chế sản sinh androgen của buồng trứng khi không còn nhu cầu sinh sản nữa. Để giảm xuống mức tối thiểu những tác dụng phụ, cần hạ liều estrogen xuống thấp nếu có thể được. Những phụ nữ trên 35 tuổi, những người hút thuốc lá và những người có huyết áp cao, những người có tiền sử bệnh nhồi máu mạch, suy chức năng gan hay nghỉ có khối u phụ thuộc vào estrogen đều không được điều trị bằng thuốc tránh thai. Có thể làm mờ tăng sinh androgen của thượng thận bằng cách dùng những liều nhỏ dexamethason và có ích trong điều trị những phụ nữ bị suy miễn 21-dehydroxylaza.

Đối kháng với những tác dụng của androgen lên nang lông là cơ sở của phương thức điều trị chủ yếu khác của các chất kháng androgen. Cyproteron acetat đã được dùng có kết quả nhưng chưa có ở Mỹ. Spironolacton có tác dụng kép, vừa ức chế nhạy cảm androgen, vừa ức chế sản sinh androgen, dùng để điều trị acne kê thi tốt. Clometidin cũng kết hợp với chất nhạy cảm androgen và tác động như một chất kháng androgen, nhưng không đem lại lợi ích chung trong điều trị chứng rậm lông.

Nếu điều trị được lý học được đặt ra, người bệnh phải được chuẩn bị chấp nhận giao tiếp 6 tháng thử xem hiệu lực ra sao. Ngay cả trong điều trị kéo dài, sự đảo lộn đột ngột đối với mọc lông đã có rồi thì có thể không thực hiện được bằng tổng hợp androgen hay bằng tác dụng của androgen. Những cách xử lý bằng hormone như thế có thể làm ngưng hay làm chậm tốc độ mọc lông, nhưng lông đã mọc rồi thì phải bàn đến việc sử dụng phương pháp điều trị thẩm mỹ.

## Mục 8. Những biến đổi về da

### 47. CÁCH GIẢI THÍCH NHỮNG BIẾN ĐỔI VỀ DA

#### KHÁM DA VỀ MẶT LÂM SÀNG

Sự nhận dạng những tổn thương, hoặc những biến đổi ở da là một vấn đề tương tự như sự nhận biết các tế bào trên một tiêu bản máu, bằng những chi tiết nhỏ có tầm quan trọng lớn nhất. Các thương tổn được phát hiện có thể là do bệnh nhân than phiền, hoặc do phát hiện ngẫu nhiên trong khi khám bệnh một cách thường quy, hoặc do bệnh nhân than phiền về một số biểu hiện như sốt, ho, đau khớp v.v... Sự nhận biết tính chất quan trọng hay không của các thương tổn da thường gặp trong khi khám bệnh thường quy là một phần cần thiết trong nhiệm vụ của người thầy thuốc.

Vì sự nhận dạng các thương tổn da là điều thiết yếu để chẩn đoán những bệnh ở da, vì vậy đối mắt của thầy thuốc có giá trị bậc nhất, mà người thầy thuốc có sẵn. Cần có ánh sáng thích hợp, tốt nhất là ánh sáng tự nhiên. Sự khám nghiệm toàn da cần bắt đầu bằng sự đánh giá sơ bộ chung của người bệnh khi họ được cởi hết quần áo. Cách tiếp cận một cách có hệ thống để khám toàn da phải theo thứ tự sau đây: bắt đầu khám các móng tay, rồi đến mặt trước và mặt sau của cánh tay; tiếp đó khám da đầu, mặt, thân, chi dưới và các kẽ ngón chân; sau đó đến niêm mạc, bao gồm niêm mạc miệng và hậu môn, sinh dục. Người khám các thương tổn da cần chú trọng (1) đến *thể loại* đặc hiệu của thương tổn (2), hình thù (3), cách sắp xếp các nhóm thương tổn, như sắp xếp theo đường thẳng, hình cung, hình nhẫn, hình nhiều cung, dạng herpes, dạng Zonai, vân vén, cũng như cách phân bố các thương tổn.

Các *thể loại* thương tổn da có thể được phân nhóm bằng cách xác định mức độ cao thấp và định khu của thương tổn, so sánh với da thường (Bảng 47-1). Thủ tục: cần phân biệt các thương tổn lõm xuống hoặc lồi lên, nổi cao hẳn hoặc thấp hẳn so với mặt da bình thường. Những thương tổn nằm trong phạm

vิ bệnh ngoài da đã được liệt kê ở hình 47-1 và bảng 47-1 và hình ảnh tổ chức học đã minh họa ở các hình 47-2 đến 47-13.

*Hình thù* của một thương tổn riêng rẽ và sự sắp xếp của hai trong nhiều thương tổn có liên quan với nhau, đôi khi là những dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán. Sự sắp xếp các thương tổn thành hàng thường gọi cho ta nghĩ đến một căn nguyên ngoại lai, chúng có thể xuất hiện vì quá trình bệnh lý có liên quan đến một tĩnh mạch, một thành phần bạch huyết hay một tiêu động mạch. Cách sắp xếp dọc thường gặp ở các loại u hamartoma (u cơ mạch) khác nhau, da có liên quan đến các tế bào thương hi hoặc tế bào sắc tố hoặc cả tổ chức đệm trung bì nữa. Ngược lại, cách sắp xếp thành hình nhẫn và hình cung của các thương tổn thường tượng đối hay gấp, vì vậy, hiếm khi hướng ta đến một chẩn đoán đặc hiệu. Tuy nhiên, những thương tổn hình "móng mài" (còn gọi là hình "bia bia"), là một loại thương tổn đặc biệt và quan trọng, biểu hiện bằng một vết dài hay một sẩn dày đó hình nhẵn hoặc đồng tâm, kèm theo một sẩn dô tia hay một mụn nước ở trung tâm. Các thương tổn hình móng mài hay bia bia là những thương tổn đặc biệt của hội chứng hồng ban da dạng. Các dát hình nhẵn có thể gặp trong ban dị ứng thuốc, giang mai 2 và lupus dô. Các thương tổn hình nhẵn có vảy thường gọi ý chẩn đoán bệnh nấm da. Bệnh vẩy phim hồng hay bệnh vẩy nến. Các gợn hình cung xuất hiện ở các thương tổn rắn bù, cũng như các u cục trong giang mai muộn, đều được xếp vào kiểu thương tổn hình rắn (trống giống con rắn).

Những thương tổn đứng kề sát nhau, được mô tả là *cum lai* và tượng đối ít có giá trị chẩn đoán, trừ một số kiểu đặc biệt như dạng herpes, coi như đặc hiệu cho bệnh herpes đơn hoặc bệnh herpes-zoster (bệnh Zona). Cho nên cách sắp xếp thành chùm dạng Zona đặc biệt, gấp ở một kiểu bệnh da hình già, được thấy một cách đặc trưng ở bệnh Zona. Cách sắp xếp kiểu này của những thương tổn u da có thể thấy ở carcinoma và di căn. Cách sắp xếp thành mạng lưới thường do hiện tượng giãn mạch và gấp ở bệnh cutis marmorata và livedo reticularis.

Sự phân bố các vị trí khu trú của thương tổn da thường được nhấn mạnh quá mức trong chẩn đoán bệnh da. Thể loại, hình thù và cách sắp xếp các thương tổn có thể quan trọng lớn hơn. Theo cách phân bố, các thương tổn có thể được phân thành các loại: riêng rẽ, khe vvc hay rộng khít; khi thương tổn bao phủ toàn da, kể cả tóc, móng, thì xếp loại là "toàn bộ". Khi các thương tổn xuất hiện ở cả hai bên, đối xứng nhau, yếu tố gây bệnh thường là nội sinh, tức là lan tràn bằng đường máu. Sự đối xứng hai bên là đặc điểm của sự quá nhạy cảm và là một dấu ấn thường gặp đối với một loại thuốc. Các thương tổn do nhạy cảm với ánh nắng mặt trời thường khu trú ở phần hõm của cơ thể đã chịu tác động của ánh nắng. Ở mặt, những vùng thường không bị thương tổn là các nếp gấp da ở vùng trên mì mắt, da đầu có tóc che phủ, vùng dưới cằm và sau tai.

## KHÁM DA BẰNG XÉT NGHIỆM VÀ PHƯƠNG TIỆN KHÁC

Có một số trợ giúp chắc chắn, về kỹ thuật, làm sáng và xác nghiệm cần thiết cho thăm khám làm sáng và nhận định các thương tổn da.

### CÁCH TRỢ GIÚP CHO THỊ LỰC

**Sự phồng đại** Một số dấu hiệu để chẩn đoán chỉ được học lỏng bằng cách phồng đại các thương tổn da, ví như các nốt sưng kén vào nang lông là chỉ điểm của bệnh lupus dò, hiện tượng giãn mạch rất mịn và bờ viền có gó cao, là chỉ điểm của ung thư tế bào dày, và màu hơi xanh (nếu có) là chỉ điểm của u hắc tố ác tính sơ phát sớm. Một kính lúp phóng đại (7x) bỏ túi cần cho sự nhận dạng đúng đắn.

**Phương pháp soi xâm** Trong một buồng tối, ánh sáng chiếu nghiêng lên các thương tổn da thường cho phép phát hiện những độ lồi lõm rất nhỏ của thương tổn, và đôi khi cũng có lợi trong việc đánh giá mức lan tràn của các thương tổn.

**Phương pháp ấn kinh** Án kinh là một kỹ thuật thiết yếu trong khám da vì nó cho phép phân biệt xuôi huyết dưới da với dài tay dò. Dùng một lăm kinh hoặc bằng chất dẻo trong suốt ấn mạnh lên thương tổn, nếu là dài dò, sức ép của lăm kinh sẽ làm hở lỗ sự giãn nở của các mao quản chứ không phải sự thoát máu ra ngoài thành mạch, vì vậy trong xuôi huyết thì thương tổn không thể trở thành màu trắng khi ấn kinh. Dùng phương pháp ấn kinh cũng sẽ hướng ta đến bệnh sarcoid, u lympho và lao da nếu thấy các u trù mèn trong suốt, hơi vàng nâu hoặc màu "nước táo đồng".

Bảng 47-1. Các loại thương tổn da

Thương tổn phẳng (ngang với mặt da)	Thương tổn gó cao (cao hơn mặt da)	Thương tổn lõm (thấp hơn mặt da)
Dát	Mụn nước và bọng nước	Teo da +
Nhồi máu +	Mụn mủ	Xo cứng + ‡
Xo cứng + §	Áp xe §	Trợt
Giãn mạch ‡	Nang ‡	Xuất
	Sần	Sẹo ‡
	Sần hình cung (Wheal)	Loét
	Mảng	Rò §
	U cục §	Hoại tử *
	Xùi	
	Dày sừng	
	Vảy da	
	Vảy tiết +	
	Liken hóa	

\*\* Cũng có thể phẳng với mặt da.

+ Cũng có thể thấp hơn mặt da.

‡ Cũng có thể cao hơn mặt da.

§ Cũng có thể bằng hoặc thấp hơn mặt da.

**Tia tử ngoại sóng dài hay đèn Wood** Ánh sáng tử ngoại sóng dài (360nm) hoặc đèn Wood là nguồn chiếu sáng cần thiết để khám dày da mặt da. Đèn Wood là một đèn thủy ngân cao áp với một kính lọc hợp chất đặc biệt làm bằng niken oxit và silica ( lọc Wood). Kính lọc này cho phép tia dài 360nm xuyên qua, và một số cơ cấu sỗ chục sẽ huỳnh quang lên khi giải tia này chiếu vào.

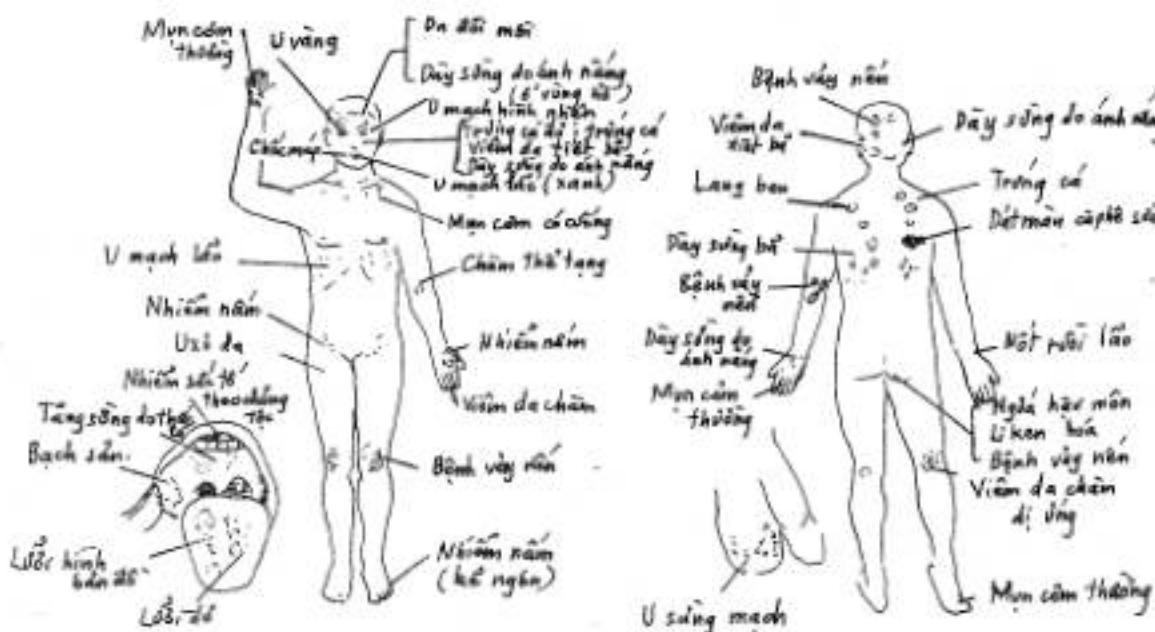
Đèn Wood quan trọng để phát hiện màu huỳnh quang đỏ hồng nhạt của nước tiểu bệnh nhân bị loạn chuyển hóa porphyrin da muộn (porphyrin cutanea tarda); cho thêm acid hydrochloric 5% sẽ làm nước tiểu càng thêm huỳnh quang hơn nhiều vì porphyrin tiền thân sẽ được oxy hóa để trở thành porphyrin.

Đèn Wood cũng giúp ích nhiều trong đánh giá sự thay đổi sắc tố ở da, nó giúp phát hiện cả sự tăng

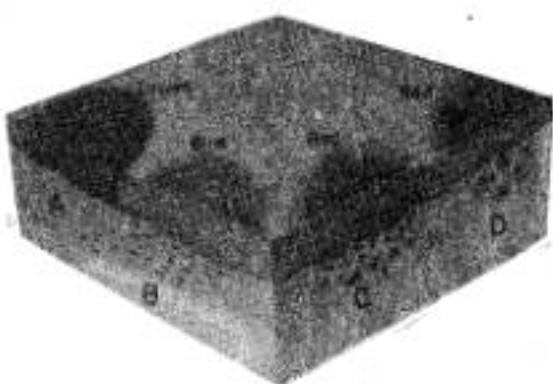
sắc tố và giảm sắc tố. Vì melanin là chất hấp thu ánh sáng tử ngoại, cho nên các vùng có tăng sắc tố melanin sẽ càng lộ rõ hơn khi chiếu đèn Wood vào. Ngược lại, các vùng da giảm melanin sẽ giảm cường độ tím (tức là tăng độ phản chiếu), vì ánh sáng tử ngoại không được hấp thu. Đèn Wood có thể là phương tiện duy nhất để phát hiện những đốm giảm sắc tố mà nhiều khi rất khó phân định trong bệnh xơ nám da u, một dấu hiệu di truyền trời liên quan đến chứng chậm tinh thần và động kinh. Các đốm trắng xuất hiện từ khi lợt lông và sẽ tồn tại suốt đời, vì vậy, đó là một dấu hiệu quan trọng của rối loạn di truyền trầm trọng này. Trong khám phát hiện bệnh hàng loạt, đèn Wood có thể dùng để phát hiện bệnh nám da dầu bằng cách làm huỳnh quang các sợi tóc có nám.

**Hình 47-1. Những thương tổn da thông thường gặp ở mặt trước và mặt sau người bệnh trong khi khám lâm sàng (của Fitzpatrick và cs)**

Xuất xứ: TB Fitzpatrick, trong quyển "Bệnh da trong y học da khoa", in lần thứ 3, TB Fitzpatrick và cộng sự, New York, Mc Graw-Hill, 1987.

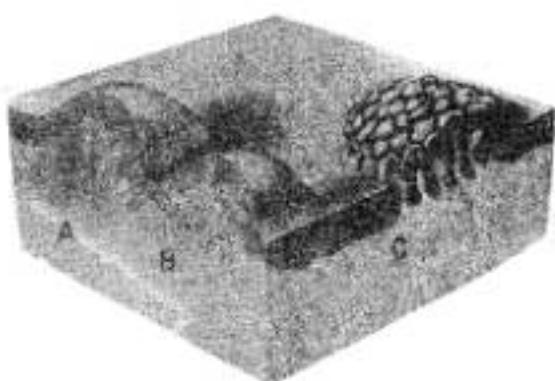


## DÁT



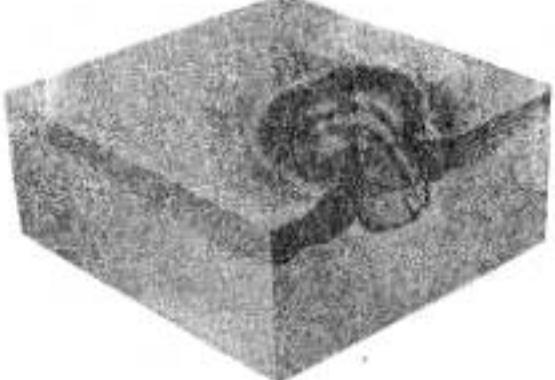
tổn đó là một phương pháp đơn giản và đáng tin cậy để phát hiện sự xuất thoát các hồng cầu. Nếu ẩn kính mà máu đỏ vẫn tồn tại, thì thương tổn có thể là do mất huyết (D); nếu màu đỏ biến mất khi ẩn kính, thì thương tổn có tính chất viêm sưng và do sự giãn nở huyết quản (C).

## SẢN



các nhân nhiễm tế bào tạo nên, thường có bờ không rõ rệt. Về địa hình của sản hoặc đám, có thể có nhiều thương tổn nhỏ, dâng san sát với nhau, nhô cao hẳn và được gọi là sản mủ (C).

## LOÉT



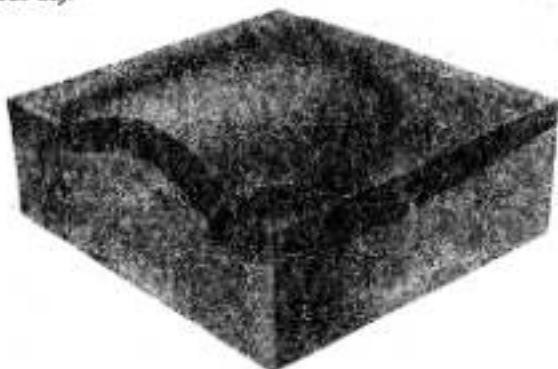
Hình 47-4. Loét là một thương tổn trong đó có sự hủy hoại biểu bì và lớp sâu của màng bì. Một số đặc điểm có thể giúp cho sự xác định nguyên nhân của ổ loét bao gồm vị trí, bờ, dày, chất tiết dịch và đặc điểm định khu kết hợp khác như các u, vết suture, gần tĩnh mạch, phân bố lông tóc, có hay không tiết mồ hôi, và mạch đập kề ổ loét.

### U CỤC



muỗi, lao, nấm sâu, u lympho và ung thư di căn chẳng hạn, có thể biểu hiện bằng các u da. Vì thế, đối với những u lén tại kẽi dài mà không xác định được, cần làm sinh thiết và nghiên cứu một ít tế bào lấy được trong cồi vò màng để nuôi cấy sau năm. Các u có thể xuất hiện do kết quả của sự tăng sản lành tính hay ác tính của tế bào Keratin, như trong bệnh u sừng gai (B), hột con thông thường và carcinoma tế bào gai và tế bào dày.

### SẨN PHỦ



Hình 47-6. Sản phủ là một sản giàn cao lên, bề mặt nhám trơn hoặc phẳng, màu đỏ nhạt, có đặc điểm là rất chêng xep xuống và sẽ biến mất sau vài tiếng đồng hồ. Sự quan sát các bờ của sản phủ sau khi được đánh dấu bằng bút chì, đã cho thấy bờ của sản phủ nhích dần một cách nong đối nhanh chóng ra vùng da lành xung quanh. Sản phủ là kết quả của sự phủ thẳng lớp nồng của màng bì.

### MỤN NƯỚC



Hình 47-7. Mụn nước (đ قطر 0,5cm) hay bọng nước (to hơn 0,5cm) là một thương tổn nổi gồ cao, có ranh giới rõ chứa dịch lỏng. Thường vách của mụn nước mỏng đến mức như là trong màng và huyết thanh, bạch huyết, máu hay thoát dịch tế bào chưa trong đó có thể nhìn thấy được. Mụn nước và bọng nước xuất hiện do sự bóc tách ở các mucle khác nhau của da; hoặc ở trong lồng biểu bì (đó là mụn nước trong biểu bì), hoặc ở mặt tiếp giáp giữa biểu bì và màng bì (đó là mụn bọng nước dưới biểu bì).

**MỤN NƯỚC (A: dưới lớp sừng - B: do xốp bào)**



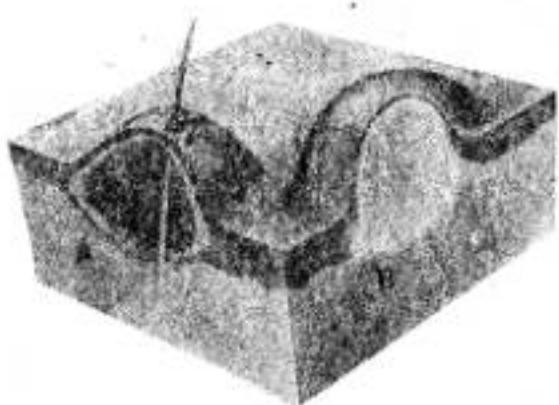
Hình 47-8. Khi sự bốc tách xảy ra ngay dưới lớp sừng, sẽ xuất hiện mụn nước hay bọng nước dưới sừng (A), như trong bệnh chốc hay bệnh mụn mủ dưới sừng. Mụn nước trong biểu bì có thể là hậu quả của sự phâthưng trong sê bao, tức là sẩn bào (B), được coi như đặc điểm của các phản ứng quá cảm chân của biểu bì (như trong bệnh viêm do dạng châm tiếp xúc) và trong bệnh tổ đỉa (B). Về lâm sàng, các mụn nước sẩn bào có thể biểu hiện hoặc không biểu hiện bằng những mụn nước rõ rệt.

**MỤN NƯỚC (A: do đứt cầu gai - B: do virus)**



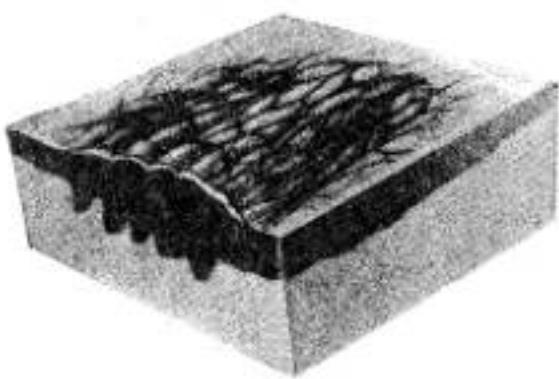
Hình 47-9. Hiện tượng mất cầu nối giữa các tế bào, tức cầu nối gian bào được gọi là hiện tượng đứt cầu gai (A), và biến dạng nếp nhăn nằm trong biểu bì này gặp ở bệnh pemphigus thường thường xuất hiện ngay trên lớp dày như trong bệnh pemphigus thường thường và dưới lớp sừng như trong pemphigus vẩy lá. Virus gây nên một "tỷ thoái hóa căng phinh" kỳ lạ của tế bào biểu bì (B), như trong bệnh Zona, herpes, đậu mùa và thủy đậu. Các bọng nước do virus có một điểm lõm ở trung tâm ("hình rốn").

**MỤN MỦ**



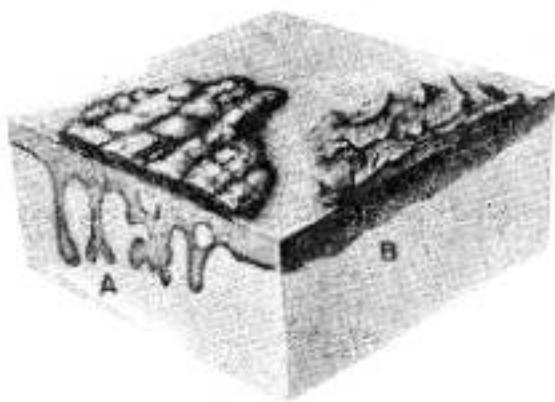
Hình 47-10. Mụn mủ là một thương tổn nổi gờ cao lên trên表皮, có hình giòi, chứa chất tiết dịch là mủ, màu trắng, vàng hoặc vàng hơi xanh. Thương tổn có thể xuất hiện ở mặt nang lông (A), hay ở da thường (B). Mụn mủ có thể có kích thước và hình thù khác nhau, tuy nhiên, mụn mủ ở nang lông luôn luôn có hình móng và thường có mủ sói lông ở trung tâm. Các thương tổn mụn nước trong các bệnh do virus (thủy đậu, đậu mùa, đậu bò, herpes và Zona) có thể hóa mủ thay đổi. Đối với tất cả các loại mụn mủ cần nhuộm gram và nuôi cấy để phân lập các cầu trùng gram (+) nội tế bào.

## DÁM



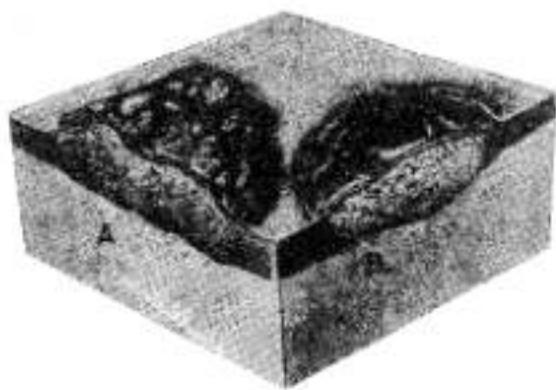
Hình 47-11. Dám là một thương tổn gồ lên trên mặt da, có diện tích đối rộng so với độ cao của nó. Thông thường, nó được hình thành do sự hội tụ của các sẩn, như trong bệnh vẩy nến và bệnh u xơ dạng nấm. Hiện tượng liken hóa là do sự tăng sản của tế bào Keratin và lớp sừng tạo nên một cơ cấu giống như dám. Da dày lên và các nếp da hiện lên rõ nét hơn. Quá trình bệnh lý hình thành do cơ giài liên tục, và thường xuất hiện ở người có cơ địa dị ứng. Liken hóa thường gặp trong bệnh chàm.

## VẨY DA



Hình 47-12. Tế bào biểu mô được thay mới hoàn toàn, cứ 27 ngày một lần. Sản phẩm cuối cùng của quá trình toàn hủy đó là lớp sừng. Lớp ngoài cùng của da, ate lớp sừng, không còn nhân tế bào, nên vẫn bóng dì mà sa không nhận biết. Khu vực tăng sinh tế bào biểu mô quá nhanh, thí dụ trong bệnh vẩy nến, lớp sừng không được hình thành một cách bình thường và các tế bào lớp sừng vẫn còn nhân. Vết lâm sàng, mọc bong ra của các tế bào lớp sừng tạo thành vẩy da, các vẩy da bám chắc, sờ vào thô ráp (như giấy nhám) là do sự tăng độ dày của lớp sừng ở vùng điểm khu trú và được thấy một cách điển hình ở chúng dày mảng do ánh nắng (B).

## VẨY TIẾT



Hình 47-13. Vẩy tiết được hình thành do huyết thanh, máu hoặc mủ khô và đóng bánh lơ trên da. Đó là dấu hiệu của sự nhiễm khuẩn. Vẩy tiết có thể mỏng mảnh để ráo đỡ và rỗ (A), hay dày và đính (B). Vẩy tiết có màu vàng khi do huyết thanh khô tạo thành màu xanh hoặc vàng xanh khi do chất tiết có mủ và màu đỏ hay thâm đỏ khi do máu. Vẩy tiết nồng tròng như màu mật ong, mỏng manh, lỏng lách (A) và là đặc trưng trong bệnh chốc. Khi sự xuất tiết ứu sâu đến toàn bộ biểu mô, vẩy tiết sẽ dày và đính, như trong bệnh chốc loét (B).

## THỦ NGHIỆM LÂM SÀNG

**Test ép** Các chuyên gia bệnh da dùng test áp trước tiên để phát hiện sự nhạy cảm của da do tiếp xúc. Về vấn đề này, một số chất tiếp xúc đã được ghi ở bản chuyên khảo của Fisher.

**Dấu hiệu Darier** Dấu hiệu Darier, một đáp ứng lâm sàng có ích đã được dùng làm thủ nghiệm trong bệnh mày đay sắc tố, bằng cách dùng đầu cùm của quần bút xát mạnh lên da thâm trên da. Với bệnh mày đay sắc tố (bệnh tế bào hóa), trong vòng vài phút sau khi xát sẽ xuất hiện một sẩn phổi có gồ cao, màu đỏ, có thể sờ thấy được, do sự giải thoát histamin từ các tế bào hóa.

## CÁC PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM

### Xét nghiệm vi khuẩn ở vảy tiết và sinh thiết

Ô tất cả các thương tổn có vảy tiết và mủ, cần nhuộm gram và nuôi cấy chất tiết dịch để tìm vi khuẩn. Các ổ loét và khối u cần được sinh thiết bằng cách lấy một mảnh tổ chức từ bề mặt da sâu đến lớp mô dưới da. Một phần mảnh sinh thiết cần được thái nhỏ vào một cái cối sạch và nuôi cấy tìm vi khuẩn (bao gồm các mycobacterium điển hình và không điển hình) và tìm nấm.

**Xét nghiệm nấm** Sự có mặt của sợi nấm có thể được xác định bằng cách nhô kali hydroxit 10% lên một mảnh vảy da nhỏ, sau đó hơ nóng nhẹ. Các vảy da và tóc cần nuôi cấy lên môi trường Sabouraud để tìm nấm sợi và nấm men.

**Test Tzanck** Test Tzanck tức là xét nghiệm vi thể các tế bào ở nền các mụn nước, cho phép xác định sự có mặt của tế bào biểu mô không lõi và tế bào không lõi nhiều nhân, gặp trong các bệnh herpes, Zona và thủy đậu, chất liệu lấy bằng lưỡi dao nạo nhẹ lên nền các mụn nước, được dán lên phiếu kính, nhuộm Giemsa hoặc Wright và đếm soi.

**Xét nghiệm huyết thanh trên kính hiển vi nền đèn để tìm xoắn khuẩn giang mai** Dùng kính hiển vi nền đèn xét nghiệm chất huyết thanh lấy từ vết loét huy với trọc ở bộ phận sinh dục nam hay nữ, là chủ yếu để phát hiện xoắn khuẩn giang mai. Chất liệu lấy từ miếng để sên kính nền đèn không có giá trị chẩn đoán, vì do sự có mặt của các xoắn khuẩn không gây bệnh, nên không thể phân biệt được với xoắn khuẩn giang mai.

**SINH THIẾT** Đặc biệt đối với bệnh da, xét nghiệm các tổ chức về vi thể có thể áp dụng được, vì có thể

làm sinh thiết các thương tổn một cách dễ dàng. Mặc dù với phương pháp cổ điển, người ta cắt một mảnh tổ chức hình elip rồi khâu lại, phương pháp sinh thiết "bấm" là một phương pháp mổ mán để chẩn đoán bệnh. Để làm sinh thiết "bấm", người ta dùng loại lưỡi dao dùng một lần, hình ống, nhỏ 3.0 đến 4.0, xoay tròn giữa ngón cái là ngón trỏ nhằm cắt suốt cả bề dày của da bệnh; dùng kim kéo trụ tổ chức đã cắt dọc lên và dùng kéo nhọn cắt dứt mảnh sinh thiết đó ở phần dây. Chỉ cần gây tê tại chỗ để thực hiện thao tác đơn giản đó, và để cầm máu có thể dùng sức ép hoặc bót cầm máu, thường không cần khâu.

Bảng 47-2. Cách tiếp cận chẩn đoán bệnh da

### I - Lịch sử bệnh

- Thời gian bê các thương tổn: số ngày, tuần, tháng, năm.
- Sự liên quan đến mùa, nóng, lạnh, trời mưa, uống thuốc.
- Triệu chứng da: ngứa, đau, tê liệt.
- Triệu chứng thể toàn:

- Hội chứng "bệnh cấp": nhức đầu, ốm lạnh, sốt, yếu sức.
- Hội chứng "bệnh mạn tính": mệt mỏi, yếu sức, kém ăn, sút cân, khó chịu.

E. Xem xét lại các hệ thống.

### II - Khám thực thể

- Biểu hiện bên ngoài của bệnh nhân: khó chịu, "ngộ độc", sốt.
- Thay đổi thân nhiệt: cao.
- Màu da bình thường: trắng, nâu, đen.
- Da, 4 dấu hiệu chính: (1) loại, (2) hình thù, (3) cách sắp xếp, (4) cách phân bố các thương tổn.

### III. Loại thương tổn

Thương tổn cơ bản	Thương tổn tiếp sau
Đất	Vảy da
Sần, đám	Xuất tiết: khô (vảy tiết)
Sần, phù	uột (ri nước)
U cục	Trợt da
U nang	Sẹo
Mụn, bọng nước	Liken hóa

- Mùa mù**
- Ó loét (có thể là tiếp sau)
- Quá sừng (cũng có thể là tiếp sau)
- Xơ cứng
- Teo (cũng có thể là tiếp sau)
- Giảm mạch
- Nhồi máu
- Xuất huyết dưới da
- Màu sắc thường tồn hoặc màu sắc của da (nếu thương tổn lan tỏa): trắng, bạch biến, giảm sắc tố; đỏ, hồng ban, hồng, tím nhạt; nâu, tăng sắc tố, đen, xanh, xám, da cam, vàng. Thương tổn màu đỏ do xuất huyết sẽ không trắng khi ấn lên (phương pháp ấn kính).
- Sờ nắn
- Mặt dộ (mềm, chắc, cứng, lùng nhùng, như gỗ)
- Sai lệch về nhiệt độ (nóng, lạnh)
- Sự di động của thương tổn hoặc của da, sự nhạy cảm, buốt
- Dánh giá độ sâu của thương tổn (đến trung bì hay dưới da).
2. *Hình thái* thương tổn: tròn, bầu dục, da giác, da cung, hình nhẫn, nhiều vòng đồng tâm, vẫn vèo (như con rắn), lõm đinh.
3. *Cách sắp xếp* các thương tổn
- Thành cụm: dạng herpes, dạng Zona, hình cung, hình nhẫn, hình mạng lưới (giống như mạng lưới), hình đường thẳng, vẫn vèo (như rắn).
- Rải rác: thương tổn thưa thớt, kín đáo hay lan tỏa, nghĩa là không có giới hạn.
4. *Cách phân bố* các thương tổn.
- Phân vị:* riêng rẽ (chỉ một thương tổn), khu trú, lan tỏa một khu vực, toàn thân.
- Hình màu:* đố xứng, ở vùng hở, điểm tì đè, ở các kẽ, khu trú ở nang lông, bất kỳ.
- Hình màu đặc biệt:* ghép, giang mai 2, vẩy nến, viêm da đầu, liken phẳng, bệnh vẩy phấn hồng, viêm da dạng herpes, viêm da dị ứng, bạch biến, trùng cá, hồng ban da dạng, nấm men, viêm da tiếp xúc, lupus đỏ, erythema multiforme, bệnh vẩy cá, pemphigus, dạng pemphigus, bệnh porphyria da châm, xanthoma, viêm mạch hoại tử (viêm huyết quản).
- E. Tóc và móng
- F. Niêm mạc
- G. Triệu chứng thực thể linh tinh: viêm bạch hach, to gan, lách; triệu chứng tim; thần kinh, mắt.
- III - Xét nghiệm và khám đặc biệt
- A. Giải phẫu bệnh lý da.
- Kính hiển vi ánh sáng thường: vị trí, quá trình, loại tế bào.
  - Huỳnh quang
  - Kỹ thuật đặc biệt: nhuộm, kính hiển vi điện tử, v.v.
- B. Xét nghiệm chất liệu da về vi khuẩn học: vẩy da, vẩy tiết hoặc tiết dịch.
- Soi trực tiếp.
    - Tím nám và nấm men : kali hydroxid 10%
    - Tím vi khuẩn : nhuộm gram
    - Tím virus : kính phết Tzanck
    - Tím xoắn khuẩn : kính hiển vi nền đen
    - Tím ký sinh trùng : cài ghé tử luồng ghé
  - Nuôi cấy.
- Vị khuẩn: đối với u hạt, nuôi cấy
- Nấm: tổ chức thái móng
- C. Xét nghiệm chung: máu
- Vị khuẩn học: nuôi cấy
- Huyết thanh học: ANA, STS
- Huyết học: hematocrit hoặc huyết sắc tố, tế bào, kính phết phân biệt, độ lắng hồng cầu.
- Sinh hóa: đường huyết lúc đói, ure huyết, creatinin
- D. Khám ánh sáng Wood.
- Ngoài tiều: huỳnh quang hồng da cam trong bệnh porphyria da châm (thêm acid hydrochloric 5%).

Tóc (ở bệnh nhân): huỳnh quang xanh lá cây trong bệnh nấm da đầu (sợi tóc)

Da (ở bệnh nhân)

Số sánh với	Erythrasma	Huỳnh
khi khám dưới ánh sáng thường	Bệnh giảm hắc tố	quang màu san hô đỏ
	Bệnh quá hắc tố	Cường độ giảm
	nâu	Cường độ tăng
	Bệnh quá hắc tố xanh	Cường độ không thay đổi

#### E. Nghiên cứu bằng quang tuyến.

**Bảng 47-3. Phân loại lâm sàng các thương tổn và hội chứng da, dựa vào thành phần của da bị thương tổn sơ phát**

#### I - Biểu bì (tế bào Keratin và tế bào hắc tố)

##### A. Tế bào Keratin

- Dát có vảy, sần, hoặc đám
- Mụn nước và bọng nước
- Mụn mủ
- Thương tổn xuất tiết (chỗ hổng)
- Viêm da kiêu chàm
- Hội chứng đỏ da toàn thân (bệnh viêm da bong vảy lá)\*
- Teo, lan tỏa\* hay khu trú

##### B. Tế bào hắc tố

- Dát quá hắc tố
- Bệnh giảm hắc tố lan tỏa\*
- Dát quá hắc tố (nâu)
- Bệnh quá hắc tố nâu lan tỏa\*

#### II - Trung bì (mô liên kết và mạch máu)

##### A. Thành phần mô liên kết

- Sần và u (có hoặc không có viêm)
- Loét
- Xơ, lan tỏa\* hoặc khu trú
- Phù thông\*

##### 5. Teo, lan tỏa\* hoặc khu trú

##### B. Mạch máu

- Thương tổn dạng sỏi và dạng scarlatin (hồng nhiệt)
- Hội chứng mày đay
- Hội chứng hồng ban da dạng
- Xuất huyết dưới da (có hoặc không có viêm)
- Nhồi máu
- Giãn mạch

#### III - Mô mô dưới da (mô liên kết và mạch máu)

##### A. Thành phần mô liên kết

- U cục, không viêm, thường không buốt
- Teo dét

##### B. Mạch máu

- U cục, viêm tủy, thường buốt và đỏ

##### a) Hội chứng hồng ban nứt \*

Các thay đổi bệnh lý liên quan đến một diện da rộng và không có những thương tổn kín đáo, khu trú.

Xuất xứ: TB Fitzpatrick, trong cuốn *Dermatology in general Medicine*, xuất bản lần thứ 3, TB Fitzpatrick và cộng sự, New York: McGraw-Hill, 1987.

Kỹ thuật này vô hại và đơn giản như chọc tĩnh mạch, và da sẽ trường hợp có thể cung cấp đủ mô để có thể chẩn đoán tổ chức học dứt khoát.

**CÁCH TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN** Trong các bảng 47-2 và 47-3, một thủ tự nối tiếp được gợi ra, coi như một phương pháp xây dựng chẩn đoán một người bệnh có thương tổn da.

## 48. NHỮNG THƯƠNG TỐN DA CÓ Ý NGHĨA CHUNG VỀ Y HỌC

Đó là một trong những chỉ điểm tốt nhất của những bệnh trầm trọng; một con mắt không được tập trung cũng có thể nhận biết chứng xanh tim, chứng vàng da hay màu xanh tái mét trong súc. Người thầy thuốc phải có khả năng phát hiện những dấu hiệu tinh tế ở da của những bệnh hiểm nghèo, và những dấu

mỗi ở da của những bệnh ở các cơ quan khác. Các thương tổn da thường có tính phân định trong kết luận cuối cùng trong những vấn đề y học rắc rối. Cho nên, một số "hội chứng chỉ điểm" như hồng ban nứt có thể chỉ ra một bệnh của nhiều hệ thống, và vì thế cần được đánh giá cẩn kẽ về y học.

Da (Hình 48-1) bao gồm 3 lớp: (1) biểu bì, là phần ngoài cùng nhất của da, bao gồm 2 loại tế bào chính, tế bào keratin và tế bào hắc tố; (2) trung bì, nằm dưới biểu bì, và bao gồm một hỗn hợp các thành phần mô liên kết, thần kinh, mạch máu, mạch bạch huyết, tuyến, bộ phận phì và một số tế bào (tế bào bón, tế bào tủy, tế bào mỡ); và (3) mô mỡ dưới da, có tác dụng như một cái gối nhằm giữ cho lớp da ở nồng và xương ở dưới da. Tế bào Keratin sản xuất và giữ lại trong nguyên sinh chất sợi Keratin trung gian. Chúng thay chuyển thường xuyên và cần khoảng 27 ngày để hoàn chỉnh quá trình biệt hóa và trưởng thành. Trong quá trình trưởng thành, tế bào Keratin mất nhăn và chỉ giữ lại nguyên sinh chất. Chất này sẽ trở thành một hệ thống hai pha bậc cao của các sợi Keratin gắn vào một chất cơ bản không định hình, rất giống như hệ thống cellulose-lignin của vỏ gỗ, mà người ta biết là có khả năng tốt chống lại sự cắt đứt và các lực ép. Phần ngoài cùng không có nhân của biểu bì là lớp nòng có vai trò như một màng súng bền dai. Về cấu trúc, lớp súng có chức năng một vách tường "chống thấm nước", nằm giữa môi trường lỏng bên trong và ngoại cảnh. Đó là vật chắn đường chính của da, bảo vệ cơ thể khỏi mất nước và sự xâm nhập của các nhân tố độc hại. Nó có vai trò của một màng thụ động - một số chất di chuyển qua da do khuyếch tán thụ động hướng tới một nồng độ gradien.

Da có một số đáp ứng bệnh lý tương đối hạn chế. Nếu từng thương tổn có thể được coi như tương ứng cho một chủ trong bảng chữ cái, thì các nhóm thương tổn có thể coi như đã tạo thành những từ hoặc những câu có thể nhận biết được. Với con mắt được huấn luyện, chúng có thể dẫn đến sự xác nhận một hình mẫu phản ứng có ý nghĩa làm sáng hoặc đến một chẩn đoán. Thầy thuốc da khoa có thể xếp loại các thương tổn ở da số bệnh nhân vào một trong những nhóm hình mẫu phản ứng làm sáng (xem bảng 47-3), hay vào những loại thương tổn da đã ghi trong bảng 47-1. Những thương tổn da này hoặc các phản ứng làm sáng có thể là một loại như một mụn nước hay một u cục, hay những lớp hợp

các loại thương tổn khác nhau, như các sẩn hoặc các mụn nước. Một hay nhiều thương tổn hoặc một hay nhiều nhóm thương tổn có thể được phân bố ở bất cứ chỗ nào của cơ thể. Ở một số quá trình bệnh lý, bù các thương tổn có thể không rõ nét; thể loại lan tỏa này gặp trong bệnh xơ cứng hệ thống và các rối loạn sắc tố.

Những triệu chứng da của bệnh hệ thống không bùn đến ở chương này bao gồm chứng ngứa toàn thân (chương 52), nhạy cảm ánh sáng (chương 52) và những biểu hiện da của các nội tiết (chương 300). Các chỉ điểm da của bệnh thuộc các hệ thống cơ quan khác, như quá sắc tố trong bệnh Addison (chương 31) và các dát màu cà phê sữa trong bệnh u xơ thận kinh, cũng sẽ được bàn đến ở phần khác.

Trong sự cố gắng của thầy thuốc để nhận diện những loại thương tổn đặc hiệu, cần thiết phải đánh giá được thành phần nào của da đã bị thương tổn đầu tiên, biểu bì, trung bì, mạch máu, hay lớp mỡ dưới da. Vì có một số rối loạn hạn chế gây nên các biến đổi bệnh lý ở các thành phần cả thể của da, nên phương pháp tiếp cận này sẽ làm tăng độ nhạy bén về chẩn đoán của người thầy thuốc. Thị lực mờ đầu trong hồng ban da dạng trung bì và biểu bì đều có thương tổn, những thành phần đầu tiên bị thương tổn tại lú mạch máu, và chính thương tổn này cho phép giải thích các dấu viêm, quá trình viêm dẫn đến hậu quả là sự xuất hiện những thâm nhiễm tế bào được biểu hiện làm sưng bằng các sẩn, sự phô bày mảng dày và sự hình thành bọng nước.

## PHÂN LOẠI CÁC THƯƠNG TỔN DỰA VÀO THÀNH PHẦN DA BỊ THƯƠNG TỔN ĐẦU TIÊN

### THƯƠNG BÌ

**Dát có vẩy, sẩn hoặc đám** Các dát có vẩy lan toàn thân, các sẩn hoặc các đám thương huyệt gặp và là những vấn đề chẩn đoán quan trọng, và thường là do người bệnh than phiền, (xem Hình 47-2, 47-3 và 47-11).

Sự đổi mới xuất hiện những dát đỏ, có vẩy, đổi xung hoặc những sẩn thương huyệt ta đến một phản ứng quá cảm do thuốc. Các sẩn đỏ, có vẩy ở da đầu và mặt ngoài các chi gọi ý cho ta nghĩ đến bệnh vẩy nến, thương tổn vẩy nến thường rõ nét ở những chỗ bị sang chấn lặp đi lặp lại, như ở cổ tay, đầu gối. Các sẩn hay đám trong vẩy nến thường được phủ

bởi vẩy trắng bạc như mica, dễ làm bong thành từng lớp. Trong bệnh vẩy nến số lượng bình thường các tế bào dày của biểu bì tăng lên nhiều lần. Sự tăng lên của quần thể tế bào dày làm giảm thời gian luân chuyển của thương bì, từ thời gian bình thường là 27 ngày xuống 3 đến 4 ngày.

Do hệ quả rõ ngắn thời gian di chuyển của tế bào biểu bì từ lớp dày lên bề mặt da, các hiện tượng bình thường của sự trưởng thành và Keratin hóa đã không xảy ra (xem A ở Hình 47-12). Những khiếm khuyết trong sự trưởng thành này được phản ánh bởi một loại thay đổi bất thường về hình thái và sinh hóa học. Kết hợp với sự quá sản tế bào dày, còn có gia tăng sự chuyển hóa, sự tổng hợp và sự suy biến của nucleoprotein, do đó, sự bài tiết các sản phẩm chuyển hóa qua mạc niêm của acid nucleic cũng tăng cao, thí dụ: acid uric. Thêm vào đó, màng lưới huyết quản dưới biểu bì cũng phát triển thêm để hỗ trợ cho tốc độ tăng cao của sự phân chia tế bào. Những thương tổn về tế bào, mô học, mô hóa học và sinh hóa học rất nhiều đó, ngày nay người ta đã biết là hậu quả chủ không phải là nguyên nhân của quá trình bệnh. Đến nay, một sự kiện duy nhất về nguyên nhân của bệnh vẩy nến mà ta đã biết là bẩm tổ thiên về sự phát triển của bệnh có thể được di truyền qua gen. Bệnh vẩy nến khớp vẩy nến là một bệnh khớp gây祟烈 đã được bàn cãi ở chương 276.

Việc điều trị bệnh vẩy nến vẫn nằm trong phạm vi thầy thuốc chuyên khoa da liễu. Đối với đại đa số bệnh nhân bị thể *vẩy nến khu trú* trị liệu hiệu quả nhất là dùng thuốc bôi có corticosteroid, gadren, tia cực tím hoặc tẩm n้ำ. Cũng có thể tiêm corticosteroid trực tiếp vào các đám thương tổn bén và dai dẳng. Cho dùng corticosteroid một cách hệ thống không những không có hiệu quả gì, mà còn làm bệnh lan ra toàn thân và là một chứng chỉ định tuyệt đối. Đối với một số bệnh nhân bị vẩy nến toàn thân, ta cần dùng một kiểu hóa trị liệu hệ thống, đặc biệt là methotrexate, có tác dụng ức chế sự nhân lên của tế bào, mà không có sự ức chế sản xuất chức năng tế bào, cụ thể là sự Keratin hóa.

Năm 1974, một hình thức quang hóa trị liệu mới đã được giới thiệu dùng methoxsalen uống kết hợp với một nguồn ánh sáng từ ngoài có cường độ cao, và bước sóng dài. Phương pháp này có thể thay thế nhiều hình thức điều trị khác. Với trị liệu này mà người ta gọi là PUVA trị liệu, Psoralen (P) được uống 2 giờ trước khi chiếu toàn thân bằng một hệ

thống ánh sáng đặc biệt, chủ yếu là tia tử ngoại sóng dài (320-400nm) tức UV-A. Chỉ một mình tia tử ngoại đó không có tác dụng gây đỏ da hoặc giảm thương tổn vẩy nến. Tuy nhiên, với sự hiện diện của một trong các loại psoralen (methoxsalen), UV-A sẽ trở nên một yếu tố có tính quang hoạt mạnh và làm giảm nhẹ các thương tổn vẩy nến sau nhiều lần chiếu. Cơ chế tác dụng có lẽ có liên quan một phần đến sự kết hợp của psoralen với DNA dưới tác dụng của UV-A. Trong những đợt thử lâm sàng, nhiều trung tâm tại Hoa Kỳ và Châu Âu đã dùng cho trên 5000 bệnh nhân, đã chứng tỏ rằng methoxsalen uống trong quang hóa trị liệu có hiệu quả cao trong điều trị bệnh vẩy nến nặng; trên 80% các bệnh nhân này đã sạch hết thương tổn hoàn toàn sau 3 đến 4 tuần điều trị với 2 hoặc 4 lần chiếu tia tử ngoại mỗi tuần. Tuy dùng methoxsalen quang hóa trị liệu có hiệu quả tốt, nhưng nó đòi hỏi phải có kiến thức và trang bị đặc biệt để cung cấp một cách chính xác những lượng tia UV-A đều đặn. Trị liệu PUVA chỉ nên dùng cho những bệnh vẩy nến gây tàn phế vì những đợt chừng lâu dài, bao gồm sự lão hóa sớm của da, ung thư da ở một số bệnh nhân dễ mắc (tức là ở những bệnh nhân có tiền sử trước đây đã dùng thạch tín hoặc bức xạ ion hóa) và có đặc thù tính chất. Trong những trường hợp dai dẳng hoặc có thể gây nhiều tàn phế, có lẽ nên phối hợp PUVA hoặc UV-B (tia tử ngoại có bước sóng trung bình) với các thuốc khác, như cho methotrexate có hệ thống hoặc liên tục, hoặc phối hợp.

Thầy thuốc da khoa lầm khi không đánh giá được tác động của bệnh vẩy nến như là một nguyên nhân chính gây tàn phế và leech hình. Ở Hoa Kỳ có từ 2 đến 8 triệu người bị vẩy nến, trong đó 100.000 người mắc bệnh trầm trọng.

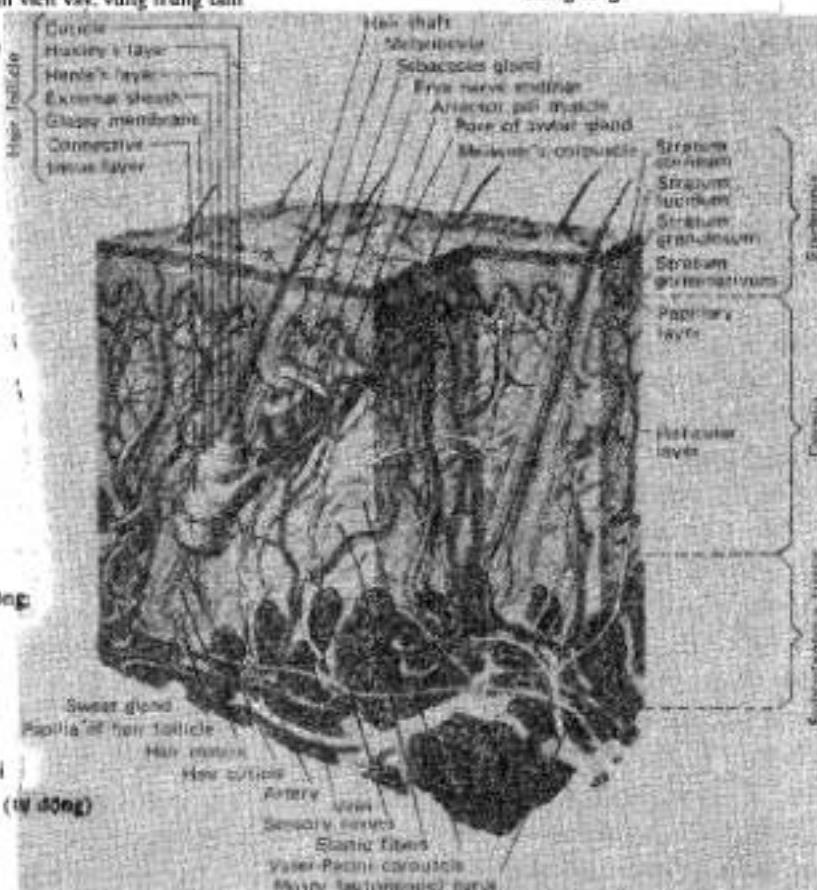
Các thương tổn dạng vẩy nến xuất hiện ở mặt, bụng dưới, mông, ben, vùng dày chậu và chi dưới được gặp trong hội chứng *glucagon*. Các thương tổn này hầu như không thể phân biệt được với các thương tổn trong vẩy nến bán cấp, nhưng ở trung tâm các đám thương có hoại tử nặng, lại còn có cả viêm miếng, thiếu máu và sút cân rõ rệt. Có thể thấy hoặc không thấy tăng đường huyết. Các thương tổn biến đi nhanh chóng sau khi cắt bỏ u tuy đã tiết glucagon. Các thương tổn dạng vẩy nến cũng có thể gặp trong hội chứng Reiter (dày sưng do lậu), u xù dạng nấm (*lympho da tế bào T*), chàm đồng xu, á vẩy nến, một số phản ứng thuốc và bệnh nấm da.

*Giang mai kỵ hãi* thường được bộc lộ bằng những đốm hoặc sẩn có vảy, đổi xung khu trú ở lòng bàn tay, bàn chân. Viêm hạch lân túa và thương tổn trót ở miệng cũng rất gay gắt.

Trong *bệnh vẩy phấn hồng* những thương tổn có vẩy lan toàn thân tương đối hay gấp và đôi khi lâm lạc hướng chẩn đoán. Ở bệnh này, vẩy ở rìa thương tổn rất móng và tạo thành viền vẩy, vùng trung tâm

thương tổn có thể có hoặc không có vẩy. Trong bệnh vẩy nến phần hồng có sự phân bố diễn hình kiểu cây linh sam, đặc biệt rõ rệt ở lưng. Rất hay gặp - tuy không nhất thiết phải có - một thương tổn có vẩy, đơn độc, riêng rẽ, gọi là "đốm sứ giả", xuất hiện vài ngày trước khi có sự lan tỏa các thương tổn ra toàn thân.

#### Nang lông:



Các đốm có vẩy và sẩn gặp trong *bệnh nấm da và nấm Candida*, vì vẩy cần lây từ vẩy để xét nghiệm tìm sợi nấm mỗi khi thấy có vẩy (xem "Cách tiến hành các xét nghiệm" ở chương 47).

Các loại *nấm da* khác nhau chỉ khu trú ở biểu bì, lông tóc, móng chân, móng tay, và tất cả các loại (trừ lang ben) đều đáp ứng tốt với griseofulvin. Có ba chủng nấm gây bệnh ở da: *Microsporum*, *epidermophyton* và *trichophyton*. *Microsporum audouinii*, một loại nấm ký sinh ở người hay gây nên bệnh nấm da đầu lan tràn ở đô thị.

*Microsporum canis*, gây bệnh ở sau đầu và mặt, có thể gây những u có mủ, là loại ký sinh ở động vật nuôi ở trang trại và gia cầm (mèo con, bò, chó).

*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* và *E. floccosum* cũng ký sinh ở người, là tác nhân gây

bệnh ở chân, nơi hay bị nhiễm nấm nhất.

Sự nhạy cảm đối với nhiễm nấm ở bề mặt da có thể khác nhau và phụ thuộc vào vị trí xâm nhập cũng như đáp ứng của từng cơ thể. Dáp ứng điều trị đối với griseofulvin cũng khác nhau, đặc biệt đối với vị trí lâm thường. Griseofulvin có tác dụng đối với thương tổn ở da đầu, thâm minh và háng trong điều trị ngắn nhưng không có tác dụng đối với nấm ở bàn tay, móng tay, móng chân. Điều trị kéo dài bằng kháng sinh chống nấm imidazol có hiệu quả tốt đối với nấm ở chân, thâm minh, háng, nhưng không có tác dụng đối với nấm ở móng tay, móng chân.

Một loại nấm chủ yếu gây bệnh ngoài da nữa là *candida* (nhiễm monilia). Bệnh thường do *Candida albicans*, đôi khi do *C. tropicalis*, *C. krusei* và *C. parapsilosis* gây nên và không đáp ứng với griseofulvin.

*Candida albicans* có thể tồn tại như là một ký sinh hoại sinh không có hại ở da dày, ruột, đường âm đạo. Bệnh thường gặp ở phụ nữ và đặc biệt là phụ nữ có thai hoặc dùng thuốc tránh thai. Các thuốc kháng sinh có hoạt phổ rộng, tuy nhiên cũng hay gặp ở bệnh nhân dài thời gian.

Thực tế thì *C. albicans* là một loại nấm ký sinh ở đường tiêu hóa, âm đạo và ít khi phản ứng được ở vùng da bình thường. *C. albicans* có thể xâm nhập vào da nếu như vùng đó bị ẩm ướt. Vì vậy, bệnh do candida thường xảy ra ở các kẽ (đuôi vú, rốn, hông và nách), miệng, âm đạo, các vùng niêm mạc. Viêm quanh móng mạn tinh cũng có thể do *Candida*. Phổi, đường tiết niệu, tim cũng có thể bị nhiễm nấm này (xem chương 47).

Điều trị bệnh do candida ở da và niêm mạc phụ thuộc vào vị trí nhiễm bệnh và loại tổn thương. Sự ẩm ướt của da phải được loại trừ. Dung dịch hoặc bột khô có chứa nystatin rất có tác dụng đối với viêm kẽ do nấm này. Uống nystatin thường không có giá trị đối với candida ở da. Trường hợp nhiễm nấm đường sinh dục cần phải điều trị cả ban đồng sáng nếu không sẽ bị tái nhiễm lại. Để điều trị viêm quanh móng do candida thì dùng dung dịch 2% tim gentisan là tốt nhất. Dùng ketoconazole được chỉ định trong một số trường hợp như candida ở da và niêm mạc mạn tinh.

Chẩn đoán phân biệt giữa 3 loại nấm sợi đã nói ở trên và candida ở da có thể rất khó khăn nếu như không lấy mẫu. Xét nghiệm vảy từ vùng kẽ, không giúp cho chẩn đoán phân biệt. Bởi vì sợi nấm có ở cả hai bệnh. Tuy nhiên, trong bệnh do candida có tìm thấy các bào tử. Một điều rất thường gặp là các thầy thuốc da khoa thường bắt đầu điều trị bằng bôi thuốc chống nấm hay uống griseofulvin, mà không xác định tổn thương là do nấm sợi hay do candida. Vì candida không đáp ứng với griseofulvin và nấm sợi không tác dụng với nystatin, nên khi dùng các thuốc này bệnh thường không khỏi. Những loại thuốc mới như halicaprogan và miconazole có tác dụng với cả hai loại nấm trên. Trong một vài năm qua, người ta thấy số lượng bệnh nhân sử dụng hóa chất để điều trị bệnh mava và các loại ung thư khác bị nhiễm nấm tăng lên. Vì vậy bệnh nấm có một ý nghĩa mới trong y học.

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng hóa chất cũng như những người được ghép thận, hầu hết các loại nấm ký sinh có thể xâm nhập vào các tổ chức

để gây bệnh.

#### Mụn nước và bong nước

Một vài bệnh dời khí kèm theo các mụn nước hay bong nước, như bong ban da dạng hay porphyria da. Nhưng những tổn thương này là đặc điểm chủ yếu của một số bệnh nhiễm virus, một vài bệnh nhiễm khuẩn, viêm da tiếp xúc (như với chất độc cây lầm xuân thường, chấn thương do vật lý, nhiệt độ hay những yếu tố hóa học, và quan trọng nhất là những bệnh có bong nước mà căn nguyên chưa rõ (pemphigus, pemphigoid). Các mụn nước xuất hiện thành cụm trong bệnh Zona và herpes đơn. Trong khi đó các mụn nước rải rác và riêng rẽ gặp trong bệnh thủy đậu. Một dấu hiệu có ý nghĩa xác định vị trí của mụn nước đó là xét nghiệm Tzanck (xem "Kỹ thuật xét nghiệm" - chương 97) có các tế bào không lõi thường bị trong bệnh herpes đơn, Zona, thủy đậu, nhưng không có trong bệnh đậu mùa và chủng đậu. Sinh thiết da cũng giúp cho việc xác định vị trí của mụn nước và bong nước, hoặc ở thương hi (bệnh nhiễm virus và pemphigus) hay dưới thương hi (như pemphigoid).

(Xem hình 47-7 đến 47-9)

Mụn nước sấp xỉp thành dài là đặc trưng của viêm da do chất độc dây lầm xuân thường. Đặc điểm quan trọng để chẩn đoán viêm da dị ứng và viêm da tiếp xúc là vị trí của mụn nước ở vùng da tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Những mụn nước, bong nước riêng rẽ ở vùng mặt, vùng tý đê của mặt đuôi ở tuy là những dấu hiệu của porphyrin da chậm và porphyrin lâm chậm (variegated porphyrin). Chẩn đoán porphyrin da phải đưa vào xét nghiệm nước tiểu, dung dịch Wood. Những bệnh nhân này không nhạy cảm với ánh sáng, mặc dù phản ứng của tổn thương làm cho ta nghĩ rằng ánh sáng đóng vai trò quan trọng đối với bệnh.

Các bong nước rải rác, riêng rẽ ở người lớn là một vấn đề đặc biệt và nghiêm trọng trong chẩn đoán và điều trị. *Pemphigoid bong nước và pemphigus* là bệnh mụn nước và chủ yếu là gặp ở người lớn. Hậu quả của pemphigus là rất trầm trọng. Hai bệnh này cần phải được phân biệt bằng sinh thiết da và kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang. Không thể chỉ dựa trên cơ sở lâm sàng để phân biệt giữa pemphigoid là một bệnh mạn tính, lành tính, thời gian bị bệnh ngắn, với bệnh pemphigus vulgaris là một bệnh nặng, dẫn tới tử vong, nếu không được điều trị bằng những

thuốc ức chế miễn dịch. Có 4 loại pemphigus, nhưng pemphigus vulgaris là thể quan trọng nhất mà các thầy thuốc da khoa cần phải nhận biết.

Pemphigus vulgaris có thể bắt đầu ở niêm mạc mũi hay miệng. Vì vậy, bệnh nhân thường đến khám ở bác sĩ nha khoa hay tai mũi họng, vì có các vết trót lót linh ở họng (gây khàn tiếng), ở miệng, hay chảy máu cam. Tồn thương có xu hướng lan rộng ra những phần khác nhau của cơ thể, nhưng không theo quy luật nào cả, chủ yếu ở vùng rốn, da đầu và thân mình. Pemphigus vulgaris thường hay gặp ở những người trung niên đặc biệt từ 40-60 tuổi, mà rất hiếm xảy ra với người 17 tuổi và trên 75 tuổi.

Các tồn thương lâm sàng là những bong nước chùng ngay từ đầu. Chúng dễ vỡ và hiếm khi to ra. Những vùng trót do bong nước vỡ lan ra xung quanh. Dùi khi toàn bộ bề mặt của da bị trót, đây là vấn đề rất nghiêm trọng, cần phải đề phòng nhiễm khuẩn phụ và duy trì thông暢 dịch của cơ thể, giống như ở bệnh nhân bị bỏng nặng. Những tồn thương ở niêm mạc, miệng và mũi gặp ở hầu hết các bệnh nhân. Còn tồn thương ở miệng là biểu hiện đầu tiên của bệnh gặp trong hơn một nửa số bệnh nhân. Bệnh thường bắt đầu chỉ có một vài tồn thương ở niêm mạc miệng và tồn tại trong vòng vài tuần, rồi dần dần lan ra những phần khác của cơ thể. Chẩn đoán pemphigus dựa vào sinh thiết bong nước mới xuất hiện và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. Những thay đổi sớm nhất trong bệnh pemphigus vulgaris là phủ ở gian bào, mít chì nối các lớp tế bào sáu của thượng bì (Xem A, hình 47-9). Hậu quả này là do mất độ kết dính giữa các tế bào thượng bì (lì gai), dẫn tới hình thành các khoảng trống và sau đó bong nước hình thành ở trên lớp cơ bản. Nói cách khác, các tế bào cơ bản mịn đã bị tách khỏi nhau ra, những vẫn gắn vào trung bì như là một dây biểu mô.

Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang cho phép phát hiện kháng thể IgG đặc biệt kháng chất gian bào ở da và niêm mạc. Kỹ thuật này có thể sử dụng để phân biệt giữa pemphigus và pemphigoid, căn cứ vào vị trí lắng đọng của IgG. Trong bệnh pemphigus, chất huỳnh quang lắng đọng ở vị trí lì gai: IgG được giới hạn ở glycoalyx nằm trong các tế bào của thượng bì. Còn trong pemphigoid phản ứng của kháng thể với kháng nguyên xảy ra ở màng cơ bản và chất huỳnh quang lắng đọng ở đó. Điều trị pemphigus

bằng corticoid toàn thân, đôi khi kết hợp với azathioprin, kết quả hoàn toàn tốt. Dùng azathioprin đơn độc có thể không chế được bệnh ở một số bệnh nhân.

### Mụn mù

Loại tồn thương này có thể là kết quả của nhiễm khuẩn (xem hình 47-10) hay một loại viêm vô khuẩn. Mụn có thể xuất hiện thứ phát trên những mụn nước. Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn sinh mủ, đặc biệt là tụ cầu cũng như một số nấm hoặc vi khuẩn kháng cồn, kháng toàn. Có thể hình thành các mụn mủ ngay từ đầu mà không qua giai đoạn mụn nước. Những nguyên nhân của mụn mủ không do nhiễm khuẩn bao gồm: trứng cá, vảy nến thể mù, dị ứng thuốc, đặc biệt là dị ứng với sulfamid, iodid hay biom. Mụn mủ xuất huyết phân bố theo hình cung, là đặc điểm của nhiễm trùng cầu mủ lan tỏa. Nhưng nó cũng có thể gặp trong các hình thái khác của nhiễm trực khuẩn sinh mủ.

### Tổn thương xuất tiết

Nhiễm khuẩn cấp do cầu khuẩn gram dương có thể là tiên phát hoặc có thể thứ phát trên bệnh chàm, đôi khi trên bất kỳ một bệnh da có bong nước hay mụn nước, và đặc trưng bởi sự xuất hiện vẩy tiết (xem hình 47-11). Nhiễm khuẩn ở da như vậy có thể kết hợp với nhiễm khuẩn họng do liên cầu, do đó có thể gây biến chứng viêm cầu thận cấp với tỷ lệ đáng kể. Bệnh nhân viêm da bị chàm hóa cần được điều trị đầy đủ bằng kháng sinh toàn thân.

### Chàm

Chàm không phải là một bệnh toàn thân, nhưng là một đáp ứng viêm đặc biệt của da đối với cả hai yếu tố nội và ngoại sinh. Do đó, yêu cầu phải xác định thuật ngữ về căn nguyên, thi du như chàm thể tăng. Bệnh chàm chiếm một tỷ lệ cao trong các bệnh ngoài da. Gần 1/3 số bệnh nhân ở Mỹ bị bệnh chàm, gây ra thiệt hại không thể tính toán được về thời gian cũng như về kinh tế. Trong hùng 48-1 và 48-2 tóm tắt một vài loại chàm (xem hình 47-8 và 47-11). Dùi với các bác sĩ da khoa, chàm thể tăng là một bệnh quan trọng nhất trong nhóm này. Hơn 30% số bệnh nhân này biểu hiện dị ứng ở đường hô hấp (ben hay sốt do khô). Hơn nữa bệnh có thể tồn tại 15-20 năm. Dực thủy tính thể gặp ở 15% những bệnh nhân trẻ.

Cuối cùng những bệnh nhân bị chàm thể tăng đặc

bịt dễ bị herpes đơn và thủy đậu. Đặc điểm chủ yếu của bệnh nhân bị bệnh chàm thể tạng nặng là có IgG tăng cao trong máu. Điều trị triệu chứng ngứa trong bệnh này rất khó khăn. Kết quả tối nhất

thu được sau điều trị tại chỗ có cảm giác bằng corticoid, bắc ín, thuốc làm mềm da và hạn chế những stress về tinh thần.

**Bảng 48-1. Các loại chàm chưa rõ căn nguyên**

Các loại chàm	Giả thuyết về sinh bệnh học	Điều kiện chẩn đoán
Chàm thể tạng	Bẩm chất di truyền kết hợp với yếu tố có liên quan	Vị trí khu trú ở mặt trước khuỷu tay, khoeo chân và mặt
Lichen đơn mạn	Bẩm chất di truyền kết hợp với chấn thương liên tiếp	Một hay nhiều mảng dày da (xem hình 97-11), đặc biệt ở cổ
Sản ngứa cục	Sang chấn tại chỗ liên tiếp	Một hay nhiều nốt sần, đặc biệt ở chi
"Viêm da thần kinh"	Có bẩm chất di truyền kết hợp với chấn thương liên tiếp	Mảng dạng chàm lan tỏa hay khu trú ở chỗ sang chấn liên tiếp
Viêm da do ám màu	Khiếm khuyết của tĩnh mạch kéo dài	Các biểu hiện của khiếm khuyết tĩnh mạch
Chàm dạng đồng tiền	Rất nhiều yếu tố có liên quan (kích thích, khô da, sang chấn tâm lý)	Mảng hình đồng tiền rải rác, thường ở chi và thân mình
Tổ dầu	Sang chấn tâm lý kết hợp với các yếu tố khác	Mụn nước và bọng nước ở lòng bàn tay, bàn chân
Viêm da dầu	Yếu tố địa型	Những mảng có vẩy vàng ở dầu, vùng lông mày, vùng cánh mũi
Chàm liên quan đến hệ tiêu hóa	Liên quan tới giảm hấp thụ của đường	Các thương tổn chàm, trên bệnh nhân có chứng phân mồ
Các ban giang như chàm trong các bệnh hệ thống	Rối loạn miễn dịch và rối loạn chuyển hóa	Các đặc điểm lâm sàng liên quan tới từng bệnh, từng hội chứng phối hợp với suy giảm miễn dịch và rối loạn về sinh hóa
Hội chứng Wiskott-Aldrich		
Kháng cỏ gammaglobulin huyết liên quan tới sia X		
Phenyl keton niệu		
Hội chứng Hartler		
Bệnh Hartnup		
Viêm da dầu chi, ruột		

### Hội chứng đỏ da toàn thân (Viêm da bong vẩy)

Hội chứng đỏ da toàn thân là một rối loạn quan trọng có thể do dị ứng thuốc, hoặc lan tỏa của một bệnh da có từ trước như vẩy nến, viêm da dị ứng, hoặc do bệnh u lympho và bạch cầu. Hội chứng này bao gồm sự đỏ da và bong vẩy toàn bộ bề mặt da. Nó có mối liên quan với ảnh hưởng quan trọng tới toàn thân, vì sự bong vẩy quá nhiều và liên tục của da. Mức độ trầm trọng của đáp ứng trao đổi chất đối với bong vẩy da phụ thuộc vào thời gian bong vẩy và cường độ của nó. Sự ảnh hưởng trầm trọng đến rối loạn trao đổi chất trong bệnh viêm da bong vẩy kinh điển xảy ra khi số lượng vẩy bong đạt tới  $17\text{g}/\text{m}^2$  da, trong 24 giờ. Bệnh nhân bị hội chứng này có thể biểu hiện cân bằng nitrogen âm tính, phổi, giảm albumin máu và teo cơ. Một đặc điểm nổi bật nữa ở bệnh này là sự mất nước không theo đường thận - tiết niệu, mà qua thương bì do da không có hàng rào chắn. Tùy căn nguyên của viêm

da bong vẩy mà có thể tiên lượng được bệnh. Bệnh có thể khởi ở bệnh nhân bị vẩy nến hay viêm da dị ứng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị bệnh u lympho, bệnh bạch cầu thì tiên lượng xấu. Gần 60% bệnh nhân bị viêm da bong vẩy khởi trong vòng 8-10 tháng, 30% chết và 10% không đáp ứng với điều trị.

### Teo khu trú hay lan tỏa

Teo thương bì được biểu hiện bằng sự trong suốt, bóng thường bì và giảm số lượng các tế bào ở đó. Khi thương bì bị teo, da có thể bị ảnh hưởng hoặc không và kèm theo một số biến đổi ở trung bì.

Teo thương bì khu trú có thể gặp trong lupus đê hình da, dài tháo đường thoại hóa mờ, teo da hình vân. Teo thương bì lan tỏa gặp trong người bị bệnh xơ cứng bì và người già. Teo thương bì quan trọng nhất là loại gặp trong bệnh thoái hóa mỡ ở bệnh dài tháo đường (*macerosis lipoidica diabetorum* - NLD).

Bảng 48-2. Các loại chàm đã rõ căn nguyên

Loại chàm	Sinh bệnh học	Dấu hiệu chẩn đoán
Chàm tiếp xúc	Các dị nguyên (hóa chất mỹ phẩm, thuốc, kim loại, virus...)	Vị trí và phân bố thương tổn theo vùng tiếp xúc với dị nguyên. Test áp dụng được sử dụng để chẩn đoán
Chàm do ảnh nắng	Tia cực tím phối hợp với sử dụng các hóa chất tại chỗ (sáp phòng, nước hoa, nước hoa quả) những chất này sau đó trở thành các dị nguyên	Thương tổn xuất hiện ở vùng hở, thử nghiệm ánh sáng, giúp chẩn đoán
Ban da dạng do ánh sáng – một loại chàm	Tia cực tím, đôi khi do tia nhìn thấy	Các ban ở vùng da hở, Các nguyên nhân của ban dù do ánh sáng, phải loại trừ trong việc chẩn đoán loại chàm này
Chàm do vi khuẩn	Các sản phẩm của vi khuẩn từ các ổ viêm (thí dụ như viêm tai)	Thương tổn gần ổ nhiễm khuẩn. Đáng ứng tốt khi điều trị nhiễm khuẩn này
Chàm do nấm	Các loại nấm	Xét nghiệm tìm nấm ở vẩy hoặc chất tiết

Các tổn thương này không đối xứng, thường xảy ra ở nữ, ở những vùng bị rong chán như mặt trước bên cẳng chân. Tổn thương có thể ở cánh tay và thậm chí ở mặt. Đầu tiên là những u nhỏ, màu đỏ, nổi cao, bề giật hạn rõ, sau đó lan dần ra xung quanh, trở nên phẳng và teo lõm xuống, màu từ vàng nâu tới da cam. Có thể nhìn thấy mạch máu và thường bị teo nhão và móng, trong suối. Tổn thương trong bệnh NLD thường không đau, nhưng có thể bị loét nồng và rất lâu lành. NLD có thể xuất hiện khi dài thời gian không phát hiện được bằng đường niệu, nhưng các "test" dung nạp glucose, như test dung nạp cotisol-glucose không được làm ở phần lớn các bệnh nhân bị bệnh này. NLD đặc trưng bởi sự thay đổi ở trung tâm thượng bộ. Đó là các vùng hoại tử không có tế bào và thâm nhiễm nhiều bạch cầu và acid xung quanh bị viêm tạo u hạt gồm các tế bào bán liên, tổ chức bảo và tế bào không lõi da nhân là đặc điểm chính.

Còn mạch máu luôn luôn bị tổn thương như tăng sinh tế bào nội mô, đôi khi tắc các động mạch và tiêu động mạch ở trung bộ sâu. Thành các mao mạch dày do sự lắng đọng của PAS. Có thể điều trị bệnh này bằng cách tiêm can thận vào thương tổn dung dịch triamcinolon acetonid.

#### Các xét nghiệm đặc tổ xem chương 51

#### Xét nghiệm đặc tổ lan tỏa xem chương 51

#### Điều tăng đặc tổ xem chương 51

#### Hội chứng tăng đặc tổ màu nâu lan tỏa xem chương 51

### TRUNG B)

#### Sẩn và u (có hay không viêm)

Các sẩn và u không có biến đổi ở thương hàn (chẳng hạn như vẩy da) có màu sắc bình thường, hay màu đỏ, thâm chí hơi tăng sắc tố (màu vàng hoặc nâu). Sẩn ở da và tái cát các u đều phải sinh thiết để chẩn đoán vì chúng thường là biểu hiện trong những bệnh như sarcoid, lao da, u lympho, ung thư di căn. Bởi vì một số u ở da có thể là biểu hiện của một bệnh nằm sâu như coccidioidomycosis, nên khi sinh thiết không những có giá trị loại trừ ung thư mà còn để nuôi cấy tim nấm. Nuôi cấy các u nuôi cấy phải được giữ bằng chày và cối. Mảnh tổ chức học phải được nghiên cứu một cách kỹ càng để tìm trực khuẩn kháng eđen, acid, vi các tổn thương này có thể là biểu hiện của bệnh lao hoặc phong.

Những u hay gầy nên bởi leishmaniasis (vùng mặt và cánh tay) phải được xét nghiệm kỹ càng để tìm ký sinh trùng. Các sẩn và u có hay không có viêm có thể gặp trong các bệnh u tuyến bã. Các tuyến bã thường phân bố rất nhiều ở da đầu, mặt. Mặc dù chúng có thể có ở môi bé, da hùm, thâm minh, và vá ở mi mắt. Các tuyến bã này là những tuyến hủy hoãn toàn. Chất bã là một hỗn hợp lipid của sonaten (sản phẩm chủ yếu của con đường chuyển hóa steroid) tryglycerid, este. Các tuyến bã được điều hòa hoạt động bởi sự kích thích trực tiếp của androgen, là hormone sinh dục ở cả hai giới. Ở nữ giới hormone androgen ở tuyến thượng thận đóng vai trò quan trọng duy trì sản xuất chất bã. Bệnh chủ yếu của tuyến bã ở người là bệnh tràng cổ thông thường, chủ yếu ở mặt và phần lưng, ngực, vai. Bệnh được biểu hiện bởi rất nhiều tổn thương, có thể là các sẩn viêm hay không viêm. Những sẩn không viêm được gọi là nhũn trùng cá. Chúng có thể lộ ra ngoài (đầu đen), huy kim (đầu trắng). Các nhũn đầu trắng này là tiền thân của các sẩn, mụn mủ, u viêm tủy. Ngoài ra còn có các kén và sẹo có kích thước khác nhau. Sẹo điển hình của tràng cá lõm sâu xuống rõ rệt. Mụn mủ hay những kén chứa một số lượng lớn mủ, có thể khởi sau khi chích rạch. Chúng thường vô khuẩn, những cũng có thể chứa *Propionibacterium acnes*.

Những kích thích ban đầu để hình thành nốt tràng cá (củ loại kén và hố) cho đến nay chưa biết chính xác. Nhưng bằng chứng về tổ chức học đầu tiên trong quá trình hình thành nhân trung cá là sự lắng qua trình lắng hóa ở lỗ chân lông. Điều này gần đây người ta cho là có hiện tượng thoái hóa lipid của triglycerid do vi khuẩn *Propionibacterium acnes* và giải phóng ra các acid béo. Người ta cũng nghĩ rằng, chính các acid béo có thể kích thích quá trình viêm ở nang lông, sau đó sinh mủ. Sự đào thải các chất chứa trong nang lông dẫn đến quá trình viêm quanh chân lông. Thâm nhiễm trong quá trình viêm lỗ dầu chủ yếu là tế bào lympho, nhưng về sau do sự có mặt của các chất keratin, vi khuẩn dạng bạch hầu gram (+), và chất bã, nên thâm nhiễm chủ yếu là một phản ứng tế bào không lõi với di vật. Nên nghiên cứu cần thận minh tổ chức, như nhuộm để tìm các vi khuẩn lao hay phong và các ký sinh trùng trong tổ chức (trong leishmaniasis, sán dây, kén sán, schistosomiasis, onchocerciasis và myiasis) đồng thời để tìm nấm (actinomycosis, blastomycosis,

sporotrichosis, coccidioidomycosis và dermatophytosis). Cũng cần nghiên cứu các tổ chức bằng kính hiển vi phản ứng để phát hiện zirconium và silicon và các tinh thể acid uric. Trứng cá thông thường là một vấn đề nghiêm trọng đặc biệt thường gặp ở người thành niên. Điều trị rất phức tạp và kéo dài. Phương pháp điều trị tốt nhất với các trứng cá thông thường là nặng và nhẹ vừa do các bác sĩ da liễu thực hiện là các thuốc bôi tại chỗ, rach và dẫn lưu các kẽ, chiếu tia cực tím, kháng sinh toàn thân. Tia X không được áp dụng để điều trị trứng cá thông thường. Kháng sinh như tetracycline có tác dụng tốt như thế nào cũng chưa được hiểu rõ cặn kẽ, nhưng những thuốc này ức chế vi khuẩn propionibacteria và làm giảm lượng acid béo tự do ở da. Trên thực nghiệm, vi khuẩn này làm phân hủy lipid, do đó, người ta cho rằng kháng sinh góp phần làm giảm acid béo tự do. Benzoyl peroxid là dạng lỏng và đặc chắc chắn có tác dụng như một kháng sinh làm giảm số lượng vi khuẩn. Những thuốc này rất hiệu quả và được các thầy thuốc da liễu sử dụng rộng rãi.

Estrogen kết hợp với progestin (thuốc tránh thai, loại uống) ngay từ đầu đã được coi là có tác dụng làm giảm bệnh. Tuy nhiên những thuốc này chỉ có tác dụng trong bệnh trứng cá ở nữ mà không được điều trị ở nam giới. Không có một bằng chứng tin tưởng nào để nói lên rằng chế độ ăn có tác dụng trong quá trình điều trị. Trứng cá thông thường có thể gặp rất sớm ở người 8 tuổi hoặc vẫn không xuất hiện ở tuổi 20. Bệnh kéo dài trong vài năm và có thể khởi sự nhiên, thường là trước 20 tuổi. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, bệnh có thể kéo dài đến tuổi 30 và 40. Dung dịch kháng sinh tại chỗ là clindamycin hay erythromycin là những thuốc mới có tác dụng điều trị tốt. Một phương pháp điều trị mới công hiệu đối với trứng cá dạng kén là uống 13-cis-retinoic acid. Thuốc này có tác dụng nhanh và hiệu quả cao nhưng có thể gây quái thai, vì vậy không được dùng đối với những phụ nữ đang ở tuổi sinh đẻ. trừ khi việc dùng thuốc tránh thai được đảm bảo. Những tác dụng phụ khác của thuốc như khô da, tăng triglycerid và tạo thoái hóa xương, cho nên nó chỉ được sử dụng ở những trường hợp nặng mà phương pháp điều trị khác thất bại.

Phù mềm ở trước xương chày (*Prehibial myositis* -PM) cũng gây nên những u ở chân và mu chân. Những tổn thương này thường ở hai bên đối xứng,

chắc, nổi cao. Những mảng khó di động cũng thường gặp. Thương tổn có màu da bình thường, màu hồng hay hiếm khi màu nâu và fin kính thì xuất hiện màu vàng và màu sáp ong. Phần thương bì trên u có thể bình thường hay có thể sần hạt cơm trên bề mặt. Sinh bệnh học của phù mềm trước xương chày chưa rõ ràng, có thể có hoặc không có tăng chức năng tuyến giáp (bệnh graves). Bệnh có thể xuất hiện trước hay sau điều trị cường giáp và sự phát triển bệnh không đồng thời với những thay đổi ở mắt (nếu có). Những u trong bệnh này là do lắng đọng mycopolyssacard và có thể phát hiện bằng cách nhuộm tổ chức học đặc biệt. LAST (chất kích thích tuyến giáp kéo dài) kết hợp với IgG trong huyết tương (7S gamma globulin), được coi là nguyên nhân phù mềm trước xương chày. Rối mắt và to đầu chí. Vai trò của LAST trong sinh bệnh học của phù mềm trước xương chày chưa được chấp nhận.

### Loét

Loét là do kết quả của sự phá hủy thường bị và ít nhất là kít nhau của trung bì (xem hình 47). Tất cả các ổ loét ở da mà không lành trong thời gian 4 tháng phải được coi là ung thư da cho đến khi có bằng chứng về tổ chức học loại trừ ác tính. Loét có thể chia làm hai loại: loét xảy ra ở cẳng chân, bàn chân và loét ở vùng khác của cơ thể. Loét ở những bộ phận khác rất hiếm, trừ ung thư da tiên phát hay một ung thư di căn tới da. Một ổ loét xuất hiện trên một u viêm, cần phải tìm nguyên nhân của bệnh trước đó, đồng thời phải sinh thiết để xét nghiệm tim vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng. Loét giống súng và những tổn thương loét trên một u kết hợp với những hạch viêm vùng lân cận có thể gặp trong giang mai giai đoạn I, lao tiên phát, tularemia, bệnh than, bệnh viêm loét mũi truyền nhiễm và bệnh dịch hạch. Những tổn thương u loét riêng biệt có thể gặp trong sporotrichosis và coccidioidomycosis, leishmaniasis, cryptococcosis và giang mai giai đoạn III. Xét nghiệm huyết thanh là cần thiết để chẩn đoán giang mai. Những yếu tố quan trọng nhất gây nên loét ở cẳng chân và bàn chân là những rối loạn về tuần hoàn. Những khiếm khuyết mạn tính của tĩnh mạch gây nên loét, đặc biệt là ở phần giữa của mắt cá hay phần dưới của cẳng chân, loét phát triển ở những vùng da nhiễm màu nâu của hemosiderin và thính thường ở những nơi có phù hay xơ cứng bì. Những ổ loét do tăng áp lực hay thiếu máu có xu hướng bắt đầu ở mặt bên của mắt cá. Loét có thể

xảy ra do nhồi máu ở những vùng được cung cấp máu bởi mạch máu lớn hoặc nhỏ. Nhồi máu có thể là kết quả của sự tắc nghẽn hay sự co thắt mạch máu do nhiều căn nguyên khác nhau; đồng thời có thể là do huyết khối, cục, globulin huyết xin, cryoglobulin huyết, xuất huyết giảm tiểu cầu, lupus đỏ hệ thống, bệnh tăng hồng cầu, hiện tượng Raynaud, viêm tắc động mạch, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn. Loét ở phần dưới của chi cũng có thể xảy ra trong bệnh tan máu, bao gồm bệnh hồng cầu hình liềm, thalassemia và bệnh hồng cầu hình tròn di truyền.

Một vài vết loét có thể có hiện tượng hoại tử ở bờ, như trong bệnh *niêm da mù hoại tử*. Đó là ổ loét không đau, vị trí ở chi dưới, thường kết hợp với viêm loét dài tràng hay viêm hôi tràng cục bộ. Những ổ loét trong bệnh viêm da mù hoại thư bờ có màu thâm tím, nổi cao và rất nham nhở. Nên vết loét cũng hoại tử. Những tổn thương này thường bắt đầu bằng mụn mủ hay những u dô nhạy cảm tại chỗ bị sang chấn và tăng dần kích thước cho đến khi có hiện tượng hoại tử lồng và xuất hiện một ổ loét không đóng đều. Có thể có nhiều ổ loét lan rộng ra càng chân. Hình ảnh số chức học không đặc hiệu. Quá trình lúm đóm ở ổ loét luôn luôn song song với tình trạng loét ở đại tràng. Vì loét ban rong đến phản tố chót hối cùn trung bì và hạ bì nên khi lúm sẽ để lại sẹo. Viêm da mù, hoại thư và những biến thể của nó cũng có thể kết hợp với các bệnh khác như rễ loét về tăng sinh tùy hay viêm da khớp dạng thấp.

Thuật ngữ "nhất đới" gộp trong bệnh leishmaniasis da, ngón tay còn dobach hữa ở da, các loại xoắn khuẩn (giang mai, yaws, bejel). Loét sâu quẩn là một loét mạn tính ở cẳng chân và bàn chân do tap khuẩn, có thể gặp ở những người thiều ăn và sao nhặng trong việc bảo vệ bàn chân. Loét có thể do viêm dây thần kinh ngoại vi (loét "viêm dây thần kinh" hay loét lỗ đáo) gặp trong bệnh dài thần đường, bệnh tabes, viêm da dây thần kinh, bệnh phong, bệnh mắt cảm giác bẩm sinh hay viêm rễ dây thần kinh cảm giác di truyền.

Loét ở hậu môn và quanh hậu môn gặp trong bệnh mô bào X (histiocytosis X) và trong bệnh amih. Do vậy, cần phải xét nghiệm để tìm *entamoeba histolytica*. Loét do nhân tạo và có hình dạng kỳ lạ, phải nghĩ tới nguyên nhân do các tác nhân phá hủy như acid, hoặc hút thuốc lá. Những loét này được nghiên cứu

nhiều nhưng thật đáng buồn là không được chẩn đoán đầy đủ bởi hầu hết các thầy thuốc.

Những tổn thương u loét rắn như đá, đặc biệt ở quanh các khớp (khuỷu gối và các khớp ngón tay) gặp trong bệnh lắng động calci ở da hay bệnh gút. Xét nghiệm X quang có thể phát hiện được calci, song không thấy các cục trong bệnh gút.

**Xo da tan tảo hay khu trú** Da bị xơ cứng Jan rộng ở chi trên, ngực, mặt, gặp trong bệnh xơ cứng bì hệ thống (đôi khi còn gọi là xơ cứng bì hệ thống tiến triển). Đầu tiên da nổi màu vàng và hơi phủ nhẹ, sau đó trở nên rắn, kem xuống và có thể nhiễm sắc tố. Lắng động calci ở da và hiện tượng Raynaud cũng thường gặp.

Xơ cứng bì khu trú gặp trong xơ cứng bì khu trú (*onophorea*). Tổn thương là mờ hay nhiều mảng màu đỏ, chắc, hình bầu dục, kích thước vài cm, sau đó trở thành màu trắng vàng ở trung tâm và thường có màu tím hau cát và giãn mạch ở rìa. Những rối loạn này không kết hợp với bất kỳ một tổn thương nào ở các cơ quan khác và là một thể da khu trú của xơ cứng bì. Hình thái khác của xơ cứng bì khu trú là xơ cứng bì thành đồi, trong đó sự thay đổi về hình thái cũng giống như trong xơ cứng bì khu trú (*onophorea*), nhưng quá trình hình thành tổn thương lan đặc theo trực của chi hoặc đặc theo đường trực giáp của trán và da đầu. Hình thái xơ cứng bì này cũng không liên quan đến hình thái xơ cứng bì hệ thống tiến triển.

#### Phù

Bên cạnh rất nhiều nguyên nhân gây ra phù khu trú và phù toàn thân, có một loại phù ở chi dưới mà ít khi các thầy thuốc phát hiện ra, đó là phù ở mu chân hói bén và thường gặp ở bệnh nhân viêm da bán cấp hay mạn tính. Loại phù này thường xảy ra, nhất là trong châm mạn tính và trong vây nến mà không liên quan đến giảm chức năng tim, hay tắc nghẽn hạch mạch. Nguyên nhân phù này là kết quả của tăng tính thẩm thấu thông mao mạch trong quá trình viêm ở da.

Sự tăng thẩm thuỷ các mao mạch dẫn tới sự tăng vận chuyển dịch từ lòng mạch ra ngoài, tạo ra những khung dịch giàn bảo. Loại phù này sẽ mất đi khi viêm da được điều trị khỏi.

**Teo lán tảo hoặc khu trú** Teo da là kết quả của sự giảm các nhu bì hay tổ chức liên kết, biểu hiện là sự lún xuống của da. Teo da khu trú có thể

sau chấn thương hay có thể xảy ra cùng với teo thượng bì. Đó là teo da thành vết ở những người mang thai hoặc do bệnh Cushing.

## MÔ MÔ DƯỚI DA

### U cục (viêm, nhạy cảm, màu đỏ)

Những u cục ở hạ bì có thể được phát hiện dựa trên thực tế là da ở trên khối u thường di động. Tuy nhiên trong quá trình viêm nhiễm, các u cục này có ảnh hưởng, liên quan đến cả trung bì và hạ bì nên định vào da và không di động được. Những u cục màu đỏ, nhạy cảm, cấp tính ở cẳng chân, đặc biệt gặp trong hai bệnh: *hồng ban mịt và hoại tử cục mờ dưới da kết hợp với viêm nạc*.

Hội chứng hồng ban mịt thường biểu hiện bằng các "nút" cứng, nhạy cảm, ở hai bên vùng mặt trước cẳng chân, đôi khi ở chi trên và ở mặt. Hội chứng này kết hợp với nhiều rối loạn khác không liên quan đến nhau, trừ khi chúng có khả năng gây ra phản ứng quá cảm đặc biệt này. Những "nút" trong hồng ban mịt hơi nổi cao, phủ nè, và đôi khi hơi nhạy cảm. Mùa thâm tim là đặc điểm của bệnh do có hiện tượng xuất huyết dẫn tới việc tạo thành những vết bầm tím. Những tổn thương này không loét hay tróc nên rắn chắc và rất ít khi để lại sẹo hoặc teo da. Hồng ban mịt kết hợp với leprosy, histoplasmosis, nhiễm *Yersinia*, nhiễm liên cầu tan máu β, lymphogranuloma venereum, phong, loét dài tráng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột khu trú, phản ứng của thuốc (penicillin, sulfonamid, brom, iod), uống thuốc tránh thai có chứa ethynodiol-diol và norethynodrel.

Những "nút" nhạy cảm màu đỏ ở dưới da cũng có thể xuất hiện ở vùng cẳng chân, phối hợp với viêm tuy cấp và u tuy, thường chẩn đoán nhầm là hồng ban mịt. Bệnh này được gọi là *viêm nạc u lỏng (nodular lipofuscin panniculitis-NLP)*. Những nhóm tổn thương này rất đặc biệt. Đặc điểm hình thái của nó khác hẳn với tổn thương trong hồng ban mịt. Những tổn thương trong NLP thay đổi kích thước từ vài mm đến vài cm và ngược lại với thương tổn của hồng ban mịt, chúng rắn di động. Những tổn thương này thường khởi sau 2-3 tuần và dễ để lại sẹo nhiễm sắc tố, hơi lõm xuống. Những nốt này thường kết hợp với đau bụng, có thể đau khớp và sốt. Hiếm khi tổn thương xuất hiện ở những nơi khác ngoài cẳng chân. Một vài "nút" lớn có thể thay đổi giống như một áp xe mềm, mủ và một chất mủ trắng

chảy ra dinh như dầu, sền sệt. Sự hình thành áp xe và rò ra ngoài rất hiếm, ngày cũ trong hồng ban mịt. U tuy hay gặp nhất kết hợp với NLP là ung thư biểu mô các nang tuyến. Trong bệnh viêm nạc Weber-Christian thì những nốt dưới da lúc đầu hơi di động sau dinh vào da, và khi hết phủ thi trở nên rắn, lõm ở trung tâm.

Ngoài những bệnh trên, rất nhiều loại mạch máu có thể gây nên những u, cục nhạy cảm dưới da, do đó chẩn đoán tổn thương loại này cần phải cẩn thận.

### U, cục (không đỏ, không viêm, không nhạy cảm)

Những u, cục không đau, không viêm và di động ở quanh khớp gặp trong bệnh thấp tim, viêm khớp dạng thấp và một số bệnh rối loạn chuyển hóa như xanthomat, gout và bệnh á đọng calci. Ung thư di căn hay ung thư sác tố di căn có thể biểu hiện bằng các cục dưới da không nhạy cảm. Bệnh sarcoid có biểu hiện các cục dưới da vùng chi dưới. Các u, cục này cũng gặp trong các onchocerciasis và leishmania. U mờ cũng biểu hiện bằng các u ở dưới da, đó là những u lành tính được tạo bởi tổ chức mỡ, số lượng có thể đơn độc hay nhiều và thường tạo thành búi. U thường mềm, vị trí hầu hết ở lưng, cổ và cẳng tay. Đôi khi u mỡ dưới da có thể đau và kết hợp với chủng béo phi, được gọi là *bệnh Dercum* và hay gặp ở phụ nữ tuổi trung niên.

### Teo tan tảo hay khu trú

Tổ chức mỡ ở hạ bì gây nên lõm da và thường gặp trong bệnh loạn đường mỡ tiền triền hay trong bệnh viêm tuy hóa lỏng và trong bệnh teo da mỡ khu trú xảy ra tại nỗi tiêm insulin. Khoảng 25% bệnh nhân bị dài tháo đường dùng insulin (hầu hết là nữ dưới 20 tuổi) bị teo da kiểu này. Những vùng lõm do teo mỡ tại chỗ biểu hiện sự thiếu hoàn toàn tổ chức mỡ dưới da, nhưng không có hiện tượng viêm. Trong bệnh loạn đường lipid teo da lan tỏa có thể xuất hiện ở những vùng rộng trên cơ thể.

**CÁC MẠCH MÁU** Các ban đang nói về dạng tĩnh hồng nhiệt Ban đang nói về dạng tĩnh hồng nhiệt có thể do dị ứng thuốc, sỏi, nhiễm khuẩn, virus, các bệnh rickettsia, bao gồm bệnh thương hàn thành dịch từ chuột và bệnh sốt Rocky mountain, tĩnh hồng nhiệt, giang mai kỳ 2...

Rất nhiều bệnh chỉ biểu hiện bằng các dát hay sản xuất hiện ở bệnh nhân bị sốt cấp tính được liệt kê

ở hìn 48-3.

**Máy day** Máy day được đặc trưng bởi sẩn phu và đặc điểm nổi bật nhất của nó là chỉ tồn tại trong vòng vài giờ (xem hình 47-6). Đặc điểm này khác với tổn thương sẩn phu gặp trong hồng ban da dạng (sống lại trong vòng 1-2 ngày). Xuất hiện đợt ngột của máy day luôn luôn liên quan đến dùng thuốc hay một số thức ăn nào đó (đồm, cua, cá).

Máy day mạn tính là một vấn đề đặc biệt và nguyên nhân của nó chưa biết rõ. Nếu hết những bệnh nhân này cần được khám để phát hiện những bệnh kín đáo như u lympho, hypot đờ hệ thống, ung thư tiền phát hay di căn, ký sinh trùng đường tiêu hóa, viêm gan cấp, viêm mao mạch hay viêm bì cơ. Một điều rất quan trọng là cần phải hỏi rõ về cẩn kẽ quá trình tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân. Aspirin là một trong những thuốc hay gây máy day mạn tính nhất và có thể bị bỏ qua vì bệnh nhân không coi aspirin là loại thuốc. Trên thực tế một số loại bệnh nhân bị máy day mạn tính có liên quan đến những sang chấn tinh thần, nhưng chỉ nghỉ đến nó khi loại bỏ hết các nguyên nhân khác.

**Hội chứng hồng ban da dạng** Hồng ban da dạng là một đáp ứng đặc biệt của da và niêm mạc đối với một số căn nguyên như nhiễm khuẩn (*herpesvirus hominis, mycoplasma pneumoniae*) và các thuốc (penicillin, thuốc hạ nhiệt, barbiturat, hydantoin và sulfonamid). 50% số bệnh nhân không rõ căn nguyên. Thay đổi bệnh học chính là sự xâm nhiễm của tế bào lympho quanh các mạch máu và ở vùng giáp hạch trung, thường là. Sự thoái hóa các tế bào nội mô mao mạch, phù nề ở nhai bì, hoại tử thường là có thể gặp. Có những bằng chứng về sinh bệnh học do phức hợp miễn dịch với sự biểu hiện viêm mạch máu giảm bô thể.

Các tổn thương trong hội chứng này có đặc điểm đối xứng và lây gấp ở vùng da ở những vùng xa các chi, mu tay, mu chân, lòng bàn tay, lòng bàn chân, thậm chí chỉ trú lông là không bị. Tổn thương ở bụng lúc đầu là bong nước, sau đó trồi ra. Vị trí hay ở niêm mạc lối, lưỡi. Môi thường sưng và đóng vảy tiết. Hội chứng này có thể kèm theo biểu hiện nhiễm độc nặng và suy kiệt, sốt cao, ho và viêm phổi đòn. Tổn thương da thường đỏ tươi. Sau đó trở nên mờ dần và rắn hơn. Trung tâm nhạt màu hoặc có bong nước. Những tổn thương hình "bia bát" hình "móng mài" là đặc điểm của hồng ban da dạng, nhưng không phải luôn luôn có.

Xung quanh tổn thương là vùng da đỏ; vùng trong có màu hồng và trung tâm là vùng da thâm màu có thể có bong nước. Tác dụng của corticoid toàn thân không được chứng minh, nhưng phương pháp điều trị này vẫn thường được sử dụng.

**Xuất huyết (có và không có viêm)** Một bệnh nhân xuất huyết cần phải được xác định nguyên nhân ngay. Xuất huyết xuất hiện chủ yếu ở vùng trung bì. Dát xuất huyết dần dần mất đi sau một vài ngày hay một vài tuần, tùy thuộc vào kích thước của nó. Những điểm xuất huyết nhỏ gọi là *chấm mồi*, *huyết*. Những dát xuất huyết lớn (trên 2cm) gọi là *dát xuất huyết* và dát xuất huyết lan tỏa được gọi là *mảng xuất huyết* (xem hình 47-2).

Xuất huyết kèm theo viêm thường "sờ thấy" như là sẩn, có thể gặp trong bệnh viêm mạch máu hệ thống và nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, lựu cầu, nocardia. Trong những bệnh nhiễm khuẩn huyết và viêm mạch máu, sinh thiết da có thể xác định được chẩn đoán trong vòng 8 giờ (thời gian cần thiết để làm xét nghiệm tổ chức). Rách nhẹ nhàng tổn thương xuất huyết để lấy bệnh phẩm nhuộm gram. Song chả khuẩn gram (-) trong tế bào đôi khi tìm thấy ở những tổn thương cấp tính, nhưng không thấy ở những tổn thương mạn tính của nhiễm não mủ cầu huyết, và rất hiếm thấy trong bệnh nhiễm lựu cầu huyết cấp. Chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương xuất huyết nổi cao và huyết tắc trong bệnh viêm mạch máu hệ thống (viêm mạch máu loại tử), với xuất huyết do bệnh nhiễm não mủ cầu huyết mạn tính không phải là dễ dàng. Tổn thương trong bệnh viêm mạch máu hệ thống luôn luôn ở hai bên và đối xứng. Tổn thương tập trung ở chí dưới, đặc biệt là phần thấp của cẳng chân và quanh mắt cá, mu chân. Tổn thương trong bệnh nhiễm não mủ cầu huyết xuất hiện không theo quy luật nào, có thể ở thân mình, chí trên, chí dưới và mặt. Nhưng trong nhiễm não mủ cầu huyết có thể đối xứng hai bên, do vậy, việc phân biệt giữa viêm mạch máu và nhiễm não mủ cầu huyết gặp khó khăn. Tổn thương riêng biệt trong cả hai bệnh có thể giống nhau. Chúng thường phối hợp của xuất huyết "sờ thấy" và sẩn kèm máy day. Tổ chức học cũng không cho phép chẩn đoán phân biệt. Do đó một bệnh nhân có xuất huyết nổi cao cả hai bên, có sẩn, thì tốt nhất là điều trị bằng kháng sinh trước khi có kết quả cây máu. Xuất huyết không có viêm là những dát thật sự. Xét nghiệm máu có thể xác định một cách nhanh chóng

tình trạng tiêu cầu, nếu tiêu cầu bình thường thì xuất huyết giảm tiêu cầu có thể loại trừ chẩn đoán. Ở vùng chi dưới của người già, những biến đổi lớn do các bệnh viêm da, chẳng hạn như viêm da tiếp xúc, có thể gây xuất huyết. Trong những trường hợp này, xuất huyết không trở thành một vấn đề quan trọng như những trường hợp xuất huyết toàn thân. Xuất huyết quanh các tổ chấn lồng ở chi dưới (thường kết hợp với dày sưng tổ chấn lồng) là bệnh cảnh chính của bệnh scurvy.

Xuất huyết thường thấy trong bệnh amyloid khi tổn thương (đất và sần máu vàng) bị bó kẹt. Tuy nhiên, xuất huyết kiểu này có thể xảy ra ở vùng da bình thường của bệnh nhân bị giảm tiêu cầu ở da người già (được đề cập kỹ hơn ở nhóm phân loại và chẩn đoán phân biệt xuất huyết. Xem chương 54 và 279).

**Nhồi máu** Nhồi máu ở da thường không có màu xanh xám như nhồi máu ở thận, nhưng có những điểm màu đỏ thẫm hay màu xám. Tổn thương là những đát hình không đều, đôi khi hơi lõm và thường được bao quanh bởi một vùng sưng huyết màu hồng. Tổn thương nhồi máu thường hơi nhạy cảm. Nhồi máu ở da là một vấn đề quan trọng và thường là dấu hiệu chẩn đoán của một bệnh toàn thân như nhiễm nấm mốc cầu huyết cấp và mạn, nhiễm khuẩn máu do tụ cầu và liên cầu, nhiễm lâu cầu huyết, nhiễm pseudomonas huyết. Bệnh viêm mạch máu lan tỏa, xuất huyết cấp tính, lupus đỏ hệ thống và đôi khi có thể gặp trong viêm da cơ. Bệnh Degos (sản teo ác tính) có các đát màu trắng như sữ được bao quanh bởi một quầng đỏ giãn mạch, thường kết hợp với nhồi máu ở hệ thống tiêu hóa và thận kinh trung ương.

**Giãn mạch.** Hiện tượng đỏ da hửu hết là do giãn mạch tạm thời (hồng ban). Ngược lại với màu da do xuất huyết, đỏ da do giãn mạch sẽ mất đi khi ấn kính (xem "phương pháp ấn kính", chương 47). Giãn mạch là hiện tượng đỏ da do kết quả của sự giãn rộng về đường kính các mao mạch vĩnh viễn (phát hiện bằng kính lúp) và sự tăng về số lượng các mạch máu.

Giãn mạch có thể xuất phát từ các nhánh nhỏ của các mạch máu xuất hiện với màu đỏ riêng biệt và thường nhìn thấy ở mặt, mũi. Nó cũng có thể gồm những đát được hợp lại tạo nên những vùng đỏ da lâu dài.

Đỏ da trong lupus ban đỏ hoặc lupus đỏ hệ thống,

vết bị cơ và vẩy nến lan tỏa cũng do giãn các mạch máu. Giãn mạch có thể rải rác, riêng lẻ ở phần trên của thân mình và ở chi, là đặc điểm của bệnh xơ cứng hệ thống tiến triển (xem cũng bài toàn thể). Giãn mạch ở quanh nền móng tay là một dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán lupus đỏ (còn lupus đỏ hình đùi và hệ thống) và viêm da cơ. Những tổn thương này rất hiếm gặp trong xơ cứng bì lan tỏa và viêm khớp dạng thấp. Các đát sần màu đỏ giới hạn rõ ràng, kích thước 1-2mm cũng với giãn mạch hình nan hoa gặp trong bệnh giãn mạch máu xuất huyết di truyền (chương 281). Tổn thương này xuất hiện ở môi, lưỡi, niêm mạc mũi, mắt và tay.

Giãn mạch lan tỏa dưới dạng đát đỏ lan tràn khắp cơ thể là dấu hiệu của bệnh mastocyt, hay bệnh mày đay sắc tố.

Giãn mạch là đặc điểm nổi bật giúp chẩn đoán bệnh thiểu số - giãn mạch hay hội chứng Louis - Bar. Giãn mạch trong bệnh này có thể xuất hiện sớm khi mới 2 tuổi, nhưng thường xuất hiện lúc 5 tuổi. Đầu tiên xuất hiện ở kết mạc nhãn cầu và sau đó xuất hiện ở tai, mi mắt, vùng mặt, phần trên của ngực và các chi.

Giãn mạch xuất hiện với một hình thái đặc biệt được coi như là giãn mạch hình nhện hay bết hình nhện, u máu hình nhện. Các mạch máu chính bị giãn là các tiểu động mạch, nó dập yếu và có thể phát hiện qua phương pháp ấn kính. Một thường tồn da ít gặp thường được phát hiện cùng với các mạch hình nhện trong bệnh rối loạn chức năng gan, được coi là giãn mạch hình mạng lưới. Đó là một đát nhỏ, đỏ, được tạo thành bởi các mạch máu li ti như mắt lưới, ẩn kính mắt màu. U mạch hình nhện có thể có 3 thường tồn hay ít hơn, thường xuất hiện ở người có thai hay sau khi uống thuốc tránh thai, viêm khớp dạng thấp, nhiễm độc tuyển giáp. Tuy nhiên, ở hầu hết bệnh nhân với nhiều mạch hình nhện thường là có biểu hiện bệnh gan lan tỏa, chẳng hạn như sờ gan do rượu. Quá trình tiến triển của viêm gan bán cấp thường xuất hiện song song với các đát giãn mạch kiểu này. Trong xơ gan do rượu và sờ gan sau hoại tử, gần một nửa số bệnh nhân có biểu hiện rất nhiều mạch hình nhện. Cơ chế dẫn đến u mạch hình nhện trong bệnh gan chưa được biết, hoặc cũng không có cơ sở để nói rằng, các tổn thương này là hậu quả của rối loạn chuyển hóa estrogen do rối loạn chức năng gan.

Bảng 48-3. Sốt và phát ban ở bệnh nhân bị bệnh cấp tính. Chẩn đoán theo loại thương tổn

**BỆNH BIỂU HIỆN BẰNG ĐÁT HAY SÂN**

Quá cảm thuốc	Rocky Mountain spotted fever
Tình hông nhiệt	(thương tổn sần) <sup>*</sup>
Ban nhiễm khuẩn	Vẩy phấn hồng
Sởi	Hồng ban đa dạng
German measles (Rubella) <sup>†</sup>	Hồng ban hình nhẫn
Enterovirus (echo và coxsackievirus)	Lupus dờ hệ thống *
Nhiễm độc adenovirus	Viêm bì - cơ
Sốt thường nán	Bệnh huyết thanh *
Giang mai kỳ 2	(chỉ biểu hiện bởi sẩn phù)
Thường hàn	Mày đay cấp (viêm gan virus)
	Mày đay慢 (viêm mạch)
	Bệnh Lyme.

**BỆNH BIỂU HIỆN BẰNG MỤN NUỐC HOẶC MỤN MỦ**

Quá cảm với thuốc	Bệnh đậu mùa *
Viêm da do các chất có nguồn gốc thực vật	Nhiễm enterovirus (echo và coxsackievirus) kể cả bệnh ở miệng, chân và tay
Rickettsialpox	Nhiễm độc hoại tử thương hàn
Thúy đậu +	Hội chứng bong vẩy da do tụ cầu
Zona lan tỏa +	Hồng ban đa dạng thể bọng nước
Herpes đơn lan tỏa rải rác *	Bệnh ngứa đậu rải rác +
Châm dụng herpes +	
Châm đốt tiêm chủng +	

**BỆNH BIỂU HIỆN BẰNG ĐÁT XUẤT HUYẾT, SÂN XUẤT HUYẾT HAY NUỐC XUẤT HUYẾT**

Quá cảm với thuốc	Viêm mao mạch dị ứng *, ++
Nhiễm khuẩn máu ++ (não mô cầu *, lậu cầu, tụ cầu, pseudomonas)	Enterovirus (echo và coxsackievirus)
Viêm nội tim mạc bán cấp	Xuất huyết dờ ngọt ++
Viêm mao mạch dị ứng	Bệnh rickettsia
Xuất huyết dờ ngọt	Sởi hồi quy miền núi *, thường hàn, louse-borne (dịch tê)
	Hội chứng suy giảm miễn dịch mèo phai

\* Có thể có đau khớp và hệ cơ xương

+ Đặc điểm nổi bật là sẩn hay mụn nước, mụn mủ làm ở giữa

++ Thường biểu hiện như nhồi máu

## 49. BAN DA VÀ SỐT

Nhiều bệnh nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn có thể gây nên các thương tổn ở da, vì vậy, việc chẩn đoán xác định và điều trị đúng đắn một bệnh nhân bị sốt phát ban cấp tính cần có một kỹ năng lâm sàng nhất định. Một vài ban đỏ ở da (ngoài ban) chỉ do duy nhất một nguyên nhân, da sẽ không thường do nhiều yếu tố gây nên. Để xác định căn nguyên và hiểu rõ được sinh bệnh học của một ngoại ban, người ta chia chúng thành các loại: dát sần, ban có mực nước và ban xuất huyết.

**SINH BỆNH HỌC** Sinh bệnh học của một ngoại ban có thể là do:

- Sự nhận lên của tác nhân gây bệnh ở da.
- Sự lưu chuyển các tác nhân gây bệnh trong huyết tương hoặc trong các bạch cầu, tế bào lympho vào trong thành mạch.
- Phức hợp kháng nguyên, kháng thể hay phản ứng quá mẫn muộn đối với các kháng nguyên có nguồn gốc từ vi sinh vật gây bệnh.

Các dát đỏ có thể xuất hiện do sự xâm nhập trực tiếp vào da của các virus, vi khuẩn hoặc đáp ứng miễn dịch tại chỗ hay toàn thân của cơ thể đối với vi sinh vật đó. Thủ phạm virus rubella có thể tìm thấy từ các ban đỏ và ở những vùng da bình thường khác. Sử dụng gammaglobulin miễn dịch sau khi nhiễm virus rubella có thể dễ phòng được phát ban ở da, mặc dù nó không ngăn ngừa được nhiễm virus huyết. Các ban đỏ trong bệnh sốt có thể là một biểu hiện của phản ứng Arthus do lắng đọng kháng nguyên virus vào tế bào nội mô của thành mạch. Tắc động mạch tủy giữa cơ thể và tác nhân gây bệnh có thể ảnh hưởng tới thời gian và hình thái các ban đỏ. Trong nhiều bệnh do virus, chẳng hạn như nhiễm virus đường ruột, đầu tiên virus nhận lên ở niêm mạc và những tổ chức lympho lân cận, sau đó chúng lan tràn vào máu. Đó là nhiễm virus huyết lần thứ nhất. Tiếp đến các virus thâm nhập vào các tổ chức như gan, cơ, hệ thần kinh trung ương, tim. Chúng tiếp tục nhận lên và tràn vào máu gây nhiễm virus huyết lần thứ hai và lan tràn tới da. Sự nhận lên tại chỗ, sự thâm nhập vào máu lần thứ nhất, sự lan tràn virus vào các phủ tạng có thể giúp ta giải thích tại sao một số triệu chứng lâm sàng xuất hiện trước khi có ban đỏ.

Các đáp ứng miễn dịch đích thể và tế bào có thể ngăn ngừa hay hạn chế nhiễm virus huyết lần thứ hai, vì vậy, có thể dễ phòng sự xuất hiện các ban. Điều này có thể giải thích các ngoại ban do virus đường ruột, hay gặp ở trẻ em hơn là ở thanh thiếu niên và người lớn. Trẻ em không có các kháng thể phản ứng chéo hoặc chưa có đáp ứng miễn dịch trước đó với các tác nhân gây bệnh.

Các dát sần, ban có mực nước có thể xuất hiện do sự xâm nhập trực tiếp của các vi sinh vào da, như virus herpes đơn, virus thủy đậu, virus coxsackie gây bệnh ở tay chân và miệng, hoặc có thể do sự giải phóng các độc tố như trong phòng đà do tụ cầu, hoặc là do đáp ứng miễn dịch của cơ thể, như trong hồng ban da dạng hay pemphigus.

Các ban xuất huyết cũng có thể được tạo thành do sự xâm nhập trực tiếp của vi sinh vật vào các mạch máu của da gây tắc mạch, nhiễm khuẩn. Hoặc có thể là do đáp ứng miễn dịch gây hâm quâ thương tổn các tế bào nội mô. Trong bệnh sốt phát ban miễn nái, rickettsia có thể tìm thấy trong thành cơ tròn của động mạch.

Thương tổn mạch máu, tắc mạch vi thể và sự thoát mạch tạo nên các ban xuất huyết. Trong trường hợp đông máu lan tỏa trong lòng mạch, các ban xuất huyết có thể xuất hiện trên các dát sần hay ban có mực nước từ trước.

Các vi khuẩn, virus đôi khi được tìm thấy trong một vài ban xuất huyết bằng các phương pháp nuôi cấy nhuộm gram hoặc miễn dịch huỳnh quang.

### CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG CÁC DÁT SẦN

Bảng 49-1 tập hợp các yếu tố có thể gây nên dát sần, bao gồm virus, vi khuẩn, rickettsia và các tác nhân không gây nhiễm khuẩn. Một đặc điểm lâm sàng có thể giúp chẩn đoán các ban đỏ kiểu này do virus là vị trí xuất hiện của nó không có ở gan tay và gan chân. Các ban đỏ do dị ứng thuốc, vi khuẩn nấm và đặc hiệu do rickettsia và các bệnh về miễn dịch thường xuất hiện ở lòng bàn tay và bàn chân. Trong khi đó, một vài loại sốt phát ban tạo nên các thương tổn ở da có tính chất đặc thù. Thủ phạm như trong sối hay các bệnh nhiễm khuẩn, các ban này gối chồng lên nhau như một quy luật.

Vì vậy, các biểu hiện lâm sàng, đặc điểm dịch tễ lồng ghép của bệnh, tuổi của bệnh nhân, tiền sử tiếp xúc cũng như tình trạng miễn dịch trước đó, là các

yếu tố giúp chúng ta chẩn đoán chính xác bệnh.

Các ban đỏ do virus là những biểu hiện của sự lan tràn các tác nhân gây bệnh, vì vậy sự nhận biết của virus ở niêm mạc thường có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân. Dấu hiệu Koplik trong bệnh sởi là một điển hình. Hoặc các thương tổn ở phần cứng và mềm ở vòm miệng, viêm họng trong bệnh coxsackie virus A, xuất huyết ở vòm miệng thường gặp trong giai đoạn đầu của bệnh tăng huyết cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Chúng ta phải tìm các dấu hiệu lâm

sàng khác giúp cho chẩn đoán, như sổ mũi, ho, viêm kết mạc trong sởi, sốt nhẹ và viêm hạch sau tai trong bệnh rubella, nhợt trong phổi da do tụ cầu. Sự xuất hiện đồng thời các bệnh như viêm khớp, thận hoặc tim, gợi ý cho ta nghĩ tới các biểu hiện thấp khớp cấp, viêm nội tim mạc bán cấp, bệnh huyết thanh và bệnh tạo kẽm.

Sự phân bố các ban đỏ cũng cho ta những thông tin quan trọng. Ban đỏ lan tỏa ở má hay gặp trong bệnh nhiễm khuẩn.

Bảng 40-1. Phân biệt nguyên nhân các loại phát ban

Nguyên nhân	Các loại ban		
	Đáy đỏ	Ban có mụn nước và mụn mủ	Ban xuất huyết
VIRUS	Rubeola Rubella  Virus đường ruột Cytomegalovirus Viêm gan B	Herpes đơn Thúy đậu - Zoster  Vaccinia Virus đường ruột	Virus đường ruột Virus gây sốt xuất huyết, Dengue Adenoviruses
	Erythema infectiosum Exanthem subitum Adenoviruses Arboviruses	Virus gây bệnh ở miệng, tay, chân (A16) Orf U mầm By	Sốt vàng
	Rhabdovirus group Reoviruses Live virus vaccines (sởi, rubella)	Virus gây viêm miệng có mụn nước	Sởi không điển hình
	Liên cầu nhóm A Tinh cầu nhiệt Viêm quặng Hội chứng tụ cầu ở da	Tụ cầu	Đồng máu nội quản lan tỏa do nhiễm khuẩn nặng
	Hội chứng sốc nhiễm độc do tụ cầu.	Chóc	Nhiễm nấm mèo cầu huyết.
	Viêm nội tim mạc bán cấp		Lậu cầu huyết
	Giang mai thời kỳ 2		Haemophilus influence (Type B)
	Thường hàn		Nhiễm Pseudomonas
	Urticaria		Viêm nội tim mạc bán cấp
			Listeria monocytogenes
KHUẨN			

Nguyên nhân	Các loại ban		
	Ban đỏ	Ban có mụn nước và mụn mủ	Ban xuất huyết
VI KHUẨN	Trục khuẩn phong Sốt do chuột cắn Leptospirosis Viêm màng não men tĩnh Nhiễm Pseudomonas Hồng ban men tĩnh lan chuyển		
RICKETTSIA	Sốt phát ban miền núi Murine typhus	Rickettsialpot	Sốt phát ban miền núi Thương hàn
NẤM	Candidiasis Sporotrichosis Cryptococcosis Lang ben Vảy phấn hồng Tinea corporis		
CHLAMYDIA	Viêm phổi do nhiễm C.Psittacosis		
NGUYÊN SINH ĐỘNG VẬT	Toxoplasmosis Trichinosis Ghê		Trichinosis Plasmodesia
MIỄN DỊCH	Hồng ban da dạng Lupus dô hệ thống Viêm bì cá Viêm da sẹo tái phát Viêm khớp dạng thấp	Hồng ban da dạng Vảy nến thể mủ Hội chứng Reiter Hội chứng Sweet Hội chứng Behcet	Xuất huyết giâm tiêu cầu Xuất huyết giâm tiêu cầu huyết khối Schälein - Henoch Viêm nút quanh động mạch
MIỄN DỊCH	Hồng ban nát	Trùng cá cấp tính	U hạt của Wegener Tắc mạch do cholesterol
KHÔNG RỘ NGUYÊN NHÂN	Hội chứng u bạch huyết do vi niêm mạc		
THUỐC	Ban đỏ do thuốc	Ban do thuốc	Ban do thuốc

Trong 10% bệnh nhân thấp khớp, các ban hành nhẵn ban tỏa nhiều ở tay chân và thân mình. Ở bệnh tình hồng nhiệt, các đợt tố đối với quá trình tạo máu được giải phóng từ liên cầu nhóm A, và các ban đỏ thường xuất hiện đầu tiên ở cổ và lan xuống thân, tay chân trong vòng 36 giờ. Đó là các chấm nhỏ ở lỗ chân lông và có cảm giác như cọ vào giấy ráp. Tim tái quanh miệng, phì đại gai lưỡi (luồng đầu tây), sự lan tràn của các ban đỏ các nếp gấp của cơ thể cùng với viêm amidal và hạch nội tạng, đặc biệt là bong vẩy ở gan bàn tay, bàn chân sẽ giúp chúng ta khẳng định được chẩn đoán lâm sàng.

Viêm quặng do liên cầu nhóm A (ít khi do liên cầu nhóm G) và tụ cầu được đặc trưng bởi viêm màng bao rắn, phủ. Đặc điểm của ban đỏ ở đây là bóng, nổi cao, hơi giật hạn rõ và đôi khi có thể tìm thấy vi khuẩn nếu nhuộm gram hoặc nuôi cấy dịch từ bộ thương tổn.

Một vài chứng tự cầm vàng (nhóm 2) có thể giải phóng các đợt tố gây nên các ban đỏ lan tỏa ở da. Sự phát sinh bong mạc là kết quả của sự tách giãn ở thương hàn (dấu hiệu Nienhsky), nhưng nó không phải là dấu hiệu đặc trưng của bệnh này. Hội chứng sốc do đợt tố của tụ cầu được đặc trưng bởi sốt đột ngột hạ huyết áp, nôn, là chảy, chảy mù ở âm đạo và xuất hiện các ban dạng tinh hồng nhiệt, sau đó bong vẩy (xem chương 94). Theo báo cáo, hội chứng này tăng ở Mỹ trong những năm 1978 và 1980, đặc biệt là ở những phụ nữ trẻ dùng nút gạc trong thời kỳ kinh nguyệt. Tụ cầu vàng thường phân lập được gần như ở tất cả bệnh nhân chưa dùng kháng sinh. Bệnh tái phát thường nhẹ hơn. Các chứng tự cầm được phân lập từ những trường hợp này hình như có sẵn xuất ra các đợt tố mới.

Tiến trình xuất hiện các ban đỏ cũng góp phần vào việc chẩn đoán bệnh. Ban sởi thường xuất hiện ở ria chân tóc và lan xuống phía dưới cho tới khi liên kết với nhau thành đám lớn lan tỏa. Ngược lại, ban đỏ trong bệnh Rubella có xu hướng vừa lan vừa mất.

Ban của bệnh sốt phát ban miền núi thường xuất hiện ở chi và lan tới thân mình sau. Ngược lại, ban của bệnh roseola subitum bắt đầu ở thân mình, sau đó lan đến tay chân. Trong vẩy phấn đỏ các thương tổn sẵn xuất hiện theo đợt đường nếp gấp của cơ thể tạo nên hình ảnh "cây linh sam". Các ban xuất hiện sớm và không sốt là đặc trưng của bệnh này.

Thương tổn sần có thể là một biểu hiện của bệnh do virus, nhưng trong các bệnh nhiễm nấm, vi khuẩn, các thương tổn này cũng có thể xuất hiện. Nhiễm khuẩn huyết man tính do nấm mốc cầu có thể có các đợt hồng nhạt, mà đôi khi có thể nhầm với hồng ban nứt, nếu chúng cư trú ở tay chân. Các thương tổn ở da có xu hướng tăng hay giảm cùng với biểu hiện của sốt. Thường không tìm thấy vi khuẩn ở các thương tổn này bằng nhuộm gram hay nuôi cấy. Tuy nhiên, trong thời kỳ sốt, chảy máu, có thể cho kết quả dương tính. Trên một bệnh nhân có các đợt đỏ rát ở thân mà tiền sử có là chảy thì phải nghĩ tới thương hàn. Các thương tổn này có đường kính 1-3mm và biến mất trong vòng 3-4 ngày. Ở những bệnh nhân không được điều trị, những thương tổn mới sẽ xuất hiện trong 2-3 tuần tiếp theo. Nhiễm pseudomonas huyết có thể làm xuất hiện các sẩn nhỏ không đau ở thân mình. Các sẩn có vẩy trong bệnh giang mai thời kỳ hai thường gặp ở thân, gan tay chân và niêm mạc. Chúng có thể tồn tại nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Các phản ứng huyết thanh để chẩn đoán giang mai dương tính trong thời kỳ này. Hồng ban mạn tính di chuyển là một loại ban đặc biệt thấy trong bệnh Lyme, một bệnh do xoắn khuẩn *Borrelia Burgdorferi* gây nên. Thương tổn đầu tiên là các sẩn hay đốm nhỏ, màu đỏ, sau đó chúng lan rộng từ từ trong vòng vài ngày tới nhiều tuần. Thường có các thương tổn hình nhẫn đa dạng (thương tổn thứ phát). Những bệnh nhân này có tiền sử ve cắn, đồng thời kết hợp với các biểu hiện về thần kinh, tim, khớp. Đây là các yếu tố quan trọng trong chẩn đoán bệnh Lyme.

Những thương tổn nứt-sần có thể gặp từ 10-15% trong các bệnh bị nhiễm nấm men lan tỏa. Các bệnh nhân có các thương tổn này, đồng thời sốt, ứ chế miễn dịch và điều trị kháng sinh không khỏi, thì có thể nghĩ tới căn nguyên do *Candida*. Sinh thiết và nuôi cấy có thể thấy bảo tử và hình thái giả sợi của nấm.

#### **Những căn nguyên không phải nhiễm khuẩn gây nứt sần và đốm sần**

Các ban do thuốc hay gặp nhất trong nhóm này. Chúng có thể là mày đay, bong nước, đỏ da bong vẩy, dày da. Ban điển hình do thuốc giống với ban đỏ do sởi, nên thường được gọi là ban dụng sởi.

Các thương tổn này bắt đầu ở người và sau đó lan ra tay chân. Gan tay, chân cũng thường hay gặp. Bình thường khởi phát trong vòng một đến vài tuần sau

khi dùng thuốc, nhưng có thể xuất hiện chậm hơn. Hầu hết các thuốc đều có thể gây ban đỏ và sốt. Những thuốc hay gặp là sulfonamid, phenytoin, barbiturat, sulfon, iodid và bromid. Tiền sử có dùng thuốc, và sử dụng hai thuốc đó, là yếu tố quan trọng nhất giúp chẩn đoán. Một vài bệnh tạo keo cũng gây ra các đợt đỏ kèm theo sốt. Lupus đỏ hệ thống với những thương tổn ban đỏ ở má tạo nên hình cánh bướm, hoặc cũng có thể là các đợt hình đĩa có vẩy hoặc bong nứt. Viêm bì cơ thường ít khi có sốt kèm theo nhưng có một ban đỏ ánh xanh ở xung quanh hố mắt và các sần phồng, màu tím ở các khớp đốt ngón tay (sản của Gottron). Viêm nhiều sụn tái phát gây nên các đợt sốt cách nhau và các ban đỏ xuất hiện tương đương chỗ các sụn, đặc biệt là phần trước tai. Viêm khớp dạng thấp có thể có sốt và một số ban đỏ thoáng qua trước khi đau khớp. Chẩn đoán các bệnh tạo keo thường dựa vào các thương tổn ở các cơ quan đặc hiệu và các xét nghiệm huyết thanh. Nhưng các thương tổn ở da và kết quả sinh thiết có thể giúp cho chẩn đoán phần nào.

Hồng ban nứt là một hình thái của viêm mạch máu, và thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi. Biểu hiện của bệnh là sốt, đau khớp và xuất hiện các cục, nốt nhỏ, đỏ, nhạy cảm, nằm dưới da quanh vùng trước bến xương chày.

Hồng ban nứt thường tự phát, nhưng có thể kết hợp với viêm đại tràng, nhiễm liên cầu, uống thuốc tránh thai, sarcoidose và nhiều bệnh khác. Sinh thiết trong những trường hợp này là rất cần thiết để chẩn đoán xác định và phân biệt với các thể viêm căn thiết để chẩn đoán xác định và phân biệt với các thể viêm mờ mờ dưới da, như hội chứng Weber - Christian. Hồng ban da dạng có thể biểu hiện như một sẩn sần và có thể được coi là bệnh của mạch máu. Biểu hiện của bệnh có thâm nhiễm bạch cầu và tế bào lympho ở da, kèm theo có sốt và sưng hạch. Bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bạch cầu thể túy, bạch cầu kinh, u lympho không phải Hodgkin có thể gây ra các sẩn màu mèn chín, chắc và thường ở phía trên của cơ thể. Sinh thiết rất cần cho chẩn đoán trong các trường hợp này.

### CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG CÁC BAN CÓ MỤN NƯỚC VÀ MỤN MÙ

Sự phân bố các ban thường giúp ích cho việc chẩn đoán lâm sàng và cẩn nguyên gây ra chúng.

Bệnh thủy đậu bắt đầu ở thân mình lan ra ngoại vi. Các thương tổn biểu hiện ở nhiều giai đoạn khác nhau như mụn nước, loét, đóng vảy. Bệnh đậu mùa bắt đầu ở chi rồi lan vào trung tâm cơ thể. Các thương tổn xuất hiện cùng một giai đoạn. Những thương tổn loét ở hầu trong viêm họng loét do virus thường chỉ xuất hiện ở vòm miệng. Trái lại, trong bệnh viêm lợi, viêm niêm mạc miệng do herpes đơn, thương tổn đầu tiên thường ở vùng lợi phía trước hoặc ở môi. Trong bệnh do Coxsackie virus gây viêm miệng và chân tay kiểu này thường hiếm gặp trong herpes đơn hay thủy đậu - Zoster.

Thời kỳ đầu của nhiễm herpes đơn (HSV) thường có các biểu hiện toàn thân như sốt, mệt mỏi, đau cơ. Nhiều tổn thương đổi xứng hai bên và có hạch mềm vùng lân cận. Ngược lại, bệnh nhân nhiễm HSV tái phát thì thường không sốt và chỉ có một ít thương tổn dừng thành chùm, không đổi xứng và chung tồn tại trong vòng 5-12 ngày. Bệnh nhân thường có biểu hiện "tiền triệu": cảm giác kiến bö ở gần hay ngay tại chỗ sẽ nổi thương tổn khoảng 2-48 giờ trước khi xuất hiện mụn nước. Khi biểu hiện ở da của bệnh này giống với herpes-Zoster. Chẩn đoán bằng kỹ thuật tế bào không phân biệt được hai tác nhân gây bệnh này. Vì vậy, nuôi cấy virus hay các kỹ thuật đặc hiệu như miễn dịch huỳnh quang có thể được áp dụng để phân biệt hai loại virus.

Sự xuất hiện bọng nước cũng giúp ta chẩn đoán.

Thương tổn của bệnh herpes đơn và thủy đậu thường có quầng đỏ xung quanh và nhạy cảm khi kích thích. Các thương tổn của u mềm lây chua nhau trắng cũng và không đau khi nắn vén.

### BAN CÓ MỤN NƯỚC, MỤN MÙ KHÔNG DO NHIỄM KHUẨN

Hồng ban da dạng là một phản ứng quá cảm gây thương tổn cho da và niêm mạc. Bệnh có nhiều mức độ khác nhau, từ phản ứng nhẹ chỉ nổi sẩn đến hình thái nặng với các bọng nước như trong hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thương bì (hội chứng Lyell). Những thể nặng này đe dọa tính mạng bệnh nhân. Nguyên nhân hay gặp trong hồng ban da dạng là do thuốc và nhiễm khuẩn, song cũng có thể tự phát. Những thuốc gây bệnh này là phenytoin, sulfonamid, phenobarbital và penicillin. Nguyên nhân nhiễm khuẩn thường có liên quan tới herpes đơn và mycoplasma. Hồng ban da dạng tái phát

thường là do herpes đơn. Tốn thương cơ bản của hồng ban da dạng (HBDD) có hình bia bát. Trung tâm là sẩn thâm màu hay mụn nước, xung quanh là một vòng hồng ban. Vị trí thường sẩn hay gấp ở tay chân, mặt, nhưng có thể lan ra khắp nơi.

Những ban mủ rải khó chẩn đoán là do virus hay vi khuẩn. Nuôi cấy và sinh thiết là cần thiết để chẩn đoán căn nguyên gây bệnh. Vẩy nến thể mủ là một bệnh ít gặp, có thể có hay không có tiền sử vẩy nến. Bệnh bắt đầu đột ngột với các ban đỏ tái rác với những mụn nồng ở trên. Các thương tổn hình nhân cũng như tổn thương niêm mạc miệng thường hay gấp. Do có những biến pháp điều trị mới nên bệnh hiếm khi tiến triển tới độ da toàn thân và chết.

Hội chứng Reiter có thể có những tổn thương tương tự. Đầu tiên xuất hiện các mụn mủ, sau đó đóng vẩy tiết, bong vẩy rồi xuất hiện dày da, gọi là chùng dày sừng do lậu. Trong hội chứng này thường gặp tam chứng: viêm niệu đạo, viêm khớp và viêm kết mạc.

Hội chứng Sweet được đặc trưng bởi sốt, tăng bạch cầu, đau khớp và các ban đỏ, các mụn mủ ở mặt hay phần trên của cổ thắt. Hội chứng này thường gặp ở phu nữ, hay tái phát và thường liên quan đến tiền sử nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và bệnh tăng sản tủy. Nuôi cấy thường không có kết quả, vì vậy, chẩn đoán phải dựa vào sinh thiết.

Hội chứng Behcet được đặc trưng bởi loét niêm mạc miệng, sinh dục, viêm hắc tố mắt, viêm khớp, huyết khối và những mụn mủ trên da. Một đặc điểm khác của hội chứng này là sự tạo thành các mụn mủ tại các nốt chấn thương.

Hội chứng ruột thông qua được coi như một bệnh của phức hợp miễn dịch. Bệnh nhân có sốt tăng cơn và có các mụn mủ ở ngoài da.

Trứng cá cấp tính là một bệnh hiếm gặp ở đàn ông, thường không có tiền sử bị trứng cá. Khởi đầu của bệnh đột ngột, sốt, tăng bạch cầu, đau khớp, các sẩn mủ lan tỏa ở mặt, lưng, ngực, ít khi gặp các thương tổn tiêu xương. Nuôi cấy máu có Propionibacterium acnes.

## BẢN XUẤT HUYẾT

**Nguyên nhân nhiễm khuẩn** Nhiều bệnh về máu

và miễn dịch gây xuất huyết giảm tiểu cầu. Đó là do rối loạn sinh sản, trưởng thành, hay sự hủy hoại tiểu cầu. Dùng trước một bệnh nhân có biểu hiện tình trạng cấp tính với các ban xuất huyết, người thầy thuốc phải nghĩ tới nguyên nhân toàn thể, nhiễm khuẩn hay do Rickettsia. Những vi sinh vật hay gây ban xuất huyết được liệt kê trong bảng 49-1.

Tuy nhiên, bất kỳ một vi sinh vật nào có khả năng gây nên hiện tượng đông máu ráo rác nội mạch cũng có thể gây nên các ban xuất huyết.

Xuất huyết do tắc mạch nhiễm khuẩn là đặc điểm của viêm nội tim mạc bán cấp. Những thương tổn này có thể xảy ra bất kỳ nơi nào trên da hay niêm mạc, nhưng hay gặp nhất là phần trước trên của thân mình. Những đám xuất huyết nhỏ dưới móng tay có thể gặp trong bệnh mủ, các bệnh ác tính và các rối loạn về máu do nhiễm khuẩn và chứng khó phân biệt với những thương tổn do sang chấn.

Các thương tổn xuất huyết trong bệnh nhiễm nấm mồ cầu huyết thường nhỏ, hình dạng không đều, mụn mủ ở giữa. Các thương tổn này không đối xứng, vị trí ở thân mình, chỉ và có thể gặp ở niêm mạc, kết mạc. Nhiễm nấm mồ cầu cấp tính, các ban xuất huyết có thể liên kết thành đám lớn.

Nhiễm lậu cầu cũng thường gây ra thương tổn ở chi, đặc biệt là các khớp. Số xuất hiện các mụn mủ, ban xuất huyết ở những bệnh nhân có viêm bao hoạt dịch không đối xứng hay viêm nhiều khớp như khớp cổ tay, ngón tay, khớp gối, cổ chân, nên nghĩ đến hội chứng viêm khớp - viêm da do lậu cầu. Da số các bệnh nhân nhiễm lậu cầu lan tỏa thường không có triệu chứng bệnh lậu ở đường tiết niệu, sinh dục, hậu môn, trực tràng.

Các thương tổn da trọng nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu bao gồm các mụn mủ, áp xe dưới da và những chấn xuất huyết có lỗ mủ. Lύ dịch mủ ở thương tổn nhuộm sao sẽ thấy cầu khuẩn gram dương thành đám.

Nhiễm pseudomonas huyết có thể gây nên thương tổn chocolate, rắn, không đau, có vẩy, hoại tử và thường khu trú ở vùng hậu môn - sinh dục hoặc nách. Hơn nữa, những tổn thương xuất huyết có quầng đỏ xung quanh giống như hồng ban da dạng

*do pseudomonas.*

Bệnh do Rickettsia có thể gây viêm nội mao động mạch và gây xuất huyết. Ban trong bệnh sốt phát ban miến nái bắt đầu bằng các đốm màu trắng và xuất huyết sau 2-4 ngày. Những thương tổn này lành rất nhanh. Phản ứng Rumpel-Leede thường dương tính trong những trường hợp tăng tính dễ vỡ của thành mạch. Nếu có các thương tổn da kết hợp với sốt đột ngột, ớn lạnh, đau đầu, đau cổ và đau khớp thì phải nghĩ ngay tới bệnh này. Nếu bệnh nhân sống trong vùng có dịch và bị vú dứt thì phải áp dụng các phương pháp điều trị thích hợp ngay.

Sốt mùa hè do virus đường ruột đặc biệt là nhóm virus ECHO đối khi gây nên các ban xuất huyết ở mắt. Sự xuất hiện các ban thường không đặc hiệu. Bệnh nhân có thể có sốt, đau đầu và chó thè có hội chứng màng não. Sự khác nhau về làm sảng giữa viêm màng não do não mô cầu và viêm màng não do virus rất khó xác định.

Sốt không điển hình bao gồm các ban đỏ do virus, sau đó tạo thành những đốm xuất huyết. Các ban này bắt đầu ở cánh tay, cẳng chân, sau lan tới thân mình và mặt. Chứng khác với ban do sốt điển hình là nổi cao và có thể có bọng nước, xuất huyết thành đám ở dưới da, không có dấu hiệu Koplik. Bệnh nhân có sốt cao, ho, thâm nhiễm kẽ hai bên phổi, tăng bạch cầu ái toan. Những bệnh nhân có hội chứng này thường có tiền sử đã tiêm vaccin sởi chết hay đã tiêm vaccin sởi sống trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vaccin sởi chết. Tiền sử tiếp xúc với kháng nguyên sởi làm tăng bạch cầu ái toan do tăng phản ứng quá cảm. Nồng độ kháng thể trong phản ứng có định lượng ở giai đoạn cấp lên gấp 4 lần so với giai đoạn phục hồi.

Những ban xuất huyết và chảy máu lan tràn là biểu hiện của sốt xuất huyết. Hội chứng này liên quan tới số lượng arenaviruses (Lassa, Junin), arthropodborne viruses (dengue) và rhabdoviruses (Ebola, Marburg). Bệnh nhân thường có liên quan tới vùng dịch. Ngoài dấu hiệu xuất huyết ở da, bệnh còn có biểu hiện ở gan, lách, tim, thận và phổi. Liên tượng động máu nội quản tài tắc cũng thường gặp.

#### **Ban xuất huyết không do nhiễm khuẩn**

Một đặc điểm khác nhau rất quan trọng trong việc chẩn đoán phân biệt là các ban xuất huyết có thể

sờ thấy hoặc không sờ thấy. Các ban xuất huyết không sờ thấy là do xuất huyết giảm tiểu cầu hay do rối loạn đông máu. Còn các ban sờ thấy thường do viêm mạch máu.

Những bệnh có ban xuất huyết không sờ thấy gồm xuất huyết giảm tiểu cầu do miễn dịch và xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối.

Để chẩn đoán những xuất huyết có thể sờ thấy được thì thường phải sinh thiết da và phản ứng miễn dịch huỳnh quang.

Những xét nghiệm này cũng giúp ta xác định được các đặc điểm viêm mạch máu.

Viêm mao mạch trong hội chứng Schölein-Henoch, bệnh huyết thanh, cryoglobulin huyết thường có các thương tổn hình tròn, bầu dục, đổi xung và khu trú ở những vùng nhất định.

Viêm các mạch máu lớn, như trong bệnh u hạt của Wegener, các thương tổn có hình dạng đặc biệt không đổi xung và có thể loét.

Viêm mao mạch dị ứng (Schölein-Henoch) gặp nhiều ở trẻ em dưới 16 tuổi. Các ban xuất huyết, đổi xung thường ở chi dưới, kèm theo đau bụng, chảy máu dạ dày, ruột, thường tồn thâra (phè, protein niệu) và đau khớp. Tắc mạch do cholesterol có thể giống với viêm mao động mạch và thường là do biến chứng của chụp mạch máu. Sinh thiết thấy những đường nứt ở nội mạch và các tinh thể cholesterol.

#### **CHẨN ĐOÁN CĂN LÂM SÀNG**

Các xét nghiệm hữu hiệu nhất trong việc xác định căn nguyên của sốt phát ban là phát hiện trực tiếp các vi sinh vật tại thương tổn da. Nhuộm gram và nuôi cấy các bệnh phẩm từ thương tổn, sử dụng kính hiển vi nền đèn để phát hiện xoắn khuẩn, dùng kính hiển vi điện tử để phát hiện kháng nguyên là các phương pháp có thể được áp dụng để chẩn đoán. Vì phát ban thường biểu hiện của một bệnh toàn thể, nên lấy mẫu phải được tiến hành trước khi dùng kháng sinh. Nên phân lập vi khuẩn gây bệnh ở nhiều vị trí khác. Thủ dụ: khi bị nhiễm lầu cầu của tim vi khuẩn ở họng hay đường tiết niệu. Xác định vi sinh vật trong mảnh tổ chức cũng có giá trị cho việc chẩn đoán, đặc biệt đối với các tác nhân chậm phát triển như nấm hoặc các virus khuẩn.

Vì sự xâm nhập tại chỗ của virus là đặc điểm của

ngoại ban có bọng nước, nên việc phân lập tác nhân gây bệnh từ thương tổn này có giá trị trong chẩn đoán.

Những thử nghiệm chẩn đoán virus nhanh đặc biệt có lợi trong chẩn đoán phân biệt các thương tổn có bọng nước. Sinh thiết hoặc cạo các tế bào từ thương tổn của nhồi herpes thấy có nhiều tế bào không lõi da nhân hoặc các thỏi vải trong nhân. (Thúy đậu Zoster, herpes đơn). Tuy nhiên, vì chẩn đoán tế bào Tzanck chỉ chính xác từ 30-40% nên sự vàng mất của tế bào không lõi không loại được bệnh do nhóm virus herpes. Sự phân biệt giữa virus herpes đơn và Zoster có thể dựa vào sự phân lập virus cũng như có thể bằng kỹ thuật phát hiện kháng nguyên như miễn dịch huỳnh quang, hay miễn dịch hấp thụ có gắn men (ELISA).

Phản ứng miễn dịch huỳnh quang cũng có thể giúp ích cho việc xác định chẩn đoán những bệnh có liên quan tới rối loạn miễn dịch, như pemphigus thể thông thường và viêm mao mạch.

Kính hiển vi điện tử có thể giúp ích trong việc phân biệt hình thái học của paramyxovirus, virus đậu渺, virus gây u nêm với các virus gây herpes. Hiện nay virus gây u nêm có thể thấy dưới kính hiển vi thường nhờ sử dụng dung dịch KOH 10%. Trong bệnh có ban do virus, sự xuất hiện virus ở các dịch họng hay trực tràng là các bằng chứng để xác định nguyên nhân gây bệnh. Thí dụ: có thể tìm thấy coxsackievirus A16 trong dịch họng của bệnh nhân bị hội chứng chân - tay - miếng.

Trong hội chứng Behcet hay trong bệnh tay keo không tim thấy virus ở mực nước trong giai đoạn sớm hay tại các vết loét.

Những phản ứng huyết thanh giúp cho chẩn đoán bệnh giang mai, leptospira, bệnh do liên cầu, do virus Epstein-Barr, virus viêm gan B, Toxoplasma, thương hàn và đôi khi cả Rickettsia.

Những xét nghiệm phát hiện tự kháng thể được áp dụng trong chẩn đoán các bệnh tay keo. Trong bệnh nhiễm Rubella, Rubicola, Cytomegalovirus hay Rickettsia, nồng độ kháng thể trong huyết thanh ở giai đoạn cấp tính lớn gấp 4 lần giai

đoạn lui bệnh.

#### HỘI CHỨNG U HẠCH BẠCH HUYẾT Ở DA, NIÊM MAC (BỆNH KAWASAKI)

Hội chứng u hạch bạch huyết ở da và niêm mac là một bệnh hệ thống ở trẻ em. Bệnh được mô tả lần đầu tiên ở Nhật Bản trong những năm 1960, nhưng hiện nay gặp nhiều ở Mỹ. Bệnh hay gặp ở trẻ em từ 2 đến 9 tuổi. 50% các trường hợp xảy ra dưới 2 tuổi. Thành thường có những trường hợp ở tuổi thanh niên.

Đặc điểm của bệnh là sốt  $38^{\circ}\text{C}$  đến  $40^{\circ}\text{C}$  trong vòng 1-2 tuần, điều trị kháng sinh không có tác dụng. Viêm kết mạc hai bên, môi khô, đỏ và nứt. Miệng và họng có các ban lan tỏa. Lưỡi có hình ảnh "lưỡi dâu tây", hạch cổ sưng đau. Ngày thứ 3 và thứ 5, các ban đỏ ở tay chân xuất hiện. Tay chân có thể bị sưng do phù cứng. Đặc điểm của bệnh là trong tuần thứ hai các đốm bắt đầu bong vẩy, bắt đầu bong ở chỗ tiếp giáp móng và da ngón tay, chân. Điện tâm đồ xác định có tim bị tổn thương trong 50% các trường hợp. Chụp động mạch vành có thể thấy phình mạch và thay đổi bệnh lý giống như trong viêm nút quanh động mạch ở trẻ em (gấp 1-40% các trường hợp). Ở những trường hợp nặng có thể thấy nhiều máu cơ tim do huyết khối. Những xét nghiệm cận lâm sàng thường không bình thường, như tốc độ lắng máu tăng, nồng độ antistreptolysin O (ASO) bình thường, tăng protein C phản ứng, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng mức độ phức hợp miễn dịch, và tăng gammaglobulin máu. Ở Mỹ, bệnh thường xuất hiện tạm thời và có tính chất dịch tễ học riêng riêng. Trẻ em Châu Á có ngay cơ bị bệnh cao hơn so với trẻ em da trắng. Căn nguyên gây bệnh chưa được biết. Quan sát điều tra thời kỳ bệnh lây truyền, chưa phát hiện thấy sự lây lan từ người này sang người khác. Ở đây, nguồn lây cũng chưa tìm thấy. Trong giai đoạn cấp tính điều trị bằng aspirin với liều  $10\text{mg/kg/ngày}$  để đạt nồng độ salicylat 15-25mg/dL. Giai đoạn hết sốt, hạ liều và sử dụng thêm antithrombotic với liều  $10\text{mg/kg/ngày}$ . Có thể sử dụng gammaglobulin liều cao tiêm tĩnh mạch ( $400\text{mg/kg}$ ).

## 50. CHỨNG NGỨA LAN TỎA

Đối với một thầy thuốc da khoa, ngứa là một vấn đề quan trọng trong việc chẩn đoán phân biệt các căn nguyên. Ngứa do nhiều yếu tố gây nên và đơn giản như khô da cho tới nguyên nhân trầm trọng như u lympho, rối loạn nội tiết. Vì vậy, xác định nguyên nhân của nó cần phải có kinh nghiệm và hiểu biết cặn kẽ. Cần dựa trên các đặc điểm đặc hiệu để chẩn đoán bệnh. Ngứa trong bệnh tắc nghẽn đường mật khác với ngứa trong cường giáp hay u lympho. Ngoài ra phải dựa vào tiền sử, các triệu chứng kèm theo và các xét nghiệm để chẩn đoán.

Ngứa và đau là hai loại cảm giác khác nhau nhưng có chung đường dẫn truyền thần kinh. Những đau mót thần kinh như các cơ quan thụ cảm. Cảm giác ngứa nằm ở lớp nhú của trung bộ gân màng dày. Không có trung tâm phụ trách cảm giác ngứa. Sự khác nhau về khả năng lan tràn của các chất hóa học trung gian ảnh hưởng tới các điểm ngoại vi và trung tâm cảm giác ngứa. Ngứa sẽ xuất hiện khi tiêm trong da các chất histamin, trypsin, proteases và muối mật. Prostaglandin E làm giảm ngứa bằng cách thay thế histamin và papain. Các peptid làm tê liệt thần kinh trung ương và cơ quan thụ cảm hình như có liên quan đến nhện cảm cảm giác ngứa. Thuốc làm tê liệt hệ hấp hydrochloride làm giảm ngứa trên thực nghiệm và làm sảng. Điều này cho ta một suy nghĩ là làm thế nào để giảm đau mà cũng giảm ngứa.

Những bệnh nhân bị ngứa kết hợp với sự xuất hiện các sẩn, mụn nước trên da thường do một bệnh da nguyên phát. Hàng 50-1 nếu một vài rối loạn ở da gây ngứa. Những xét nghiệm đặc hiệu ở da đặc biệt là sinh thiết, thường giúp cho việc chẩn đoán. Bệnh nhân nếu bị ngứa mà chỉ có các vết nước hoặc sẩn sát trên da thì vẫn dễ chẩn đoán hơn khó khăn. Trước tiên phải khám kỹ, tìm những đặc điểm của các thương tổn nguyên phát (hàng 50-1).

Tù những đặc điểm, tính chất của ngứa là tìm ra căn nguyên gây ngứa. Ngoài ra, cần phải xem xét tiền sử và các triệu chứng kèm theo khác. Những xét nghiệm cơ bản cũng góp phần chẩn đoán như công thức máu, tốc độ máu lắng, đường máu, phân tích nước tiểu, thăm dò chức năng gan, thận, tuyến giáp, tim, thận, kỵ sinh trùng trong phân... Những xét nghiệm bổ sung như điện di proscri, X

quang, một số test về tim thận cũng có thể làm nếu thấy cần thiết.

Ngứa chưa rõ căn nguyên và nếu nghĩ tới do yếu tố tâm lý thì phải coi đó là chẩn đoán chưa thỏa đáng, và cần tiếp tục tìm hiểu để chẩn đoán được rõ ràng, chính xác.

Ngứa do tâm lý là một phản ứng đối với các stress. Đặc điểm của nó là ngứa dữ dội, bệnh nhân có cảm giác bứt rứt khó chịu. Vị trí của ngứa do nguyên nhân này thường ở da đầu và có thể có các cảm giác như đắng miệng hoặc rất bỏng luội. Một số bệnh nhân bị ngứa do yếu tố tâm lý được coi là do một loại ký sinh trùng sống ở trên da, mà bản thân họ và thầy thuốc không nhìn thấy được. Vì vậy, họ cố gắng làm cho da loét trót thì mới hết ngứa. Họ cho rằng như vậy mới đuổi được ký sinh trùng đó đi.

Ngứa do khô da là một tình trạng hay gặp ở người có tuổi. Dù khi ngứa ở người già nhưng không có khô da, không do sang chấn về tâm lý hay một bệnh da, một bệnh toàn thể nào. Lúc đó người ta gọi là ngứa người già. Những trường hợp này, ngứa tăng lên khi bệnh nhân cởi quần áo đi ngủ. Và ngứa thường bắt đầu ở hông rồi lan ra toàn cơ thể làm cho bệnh nhân mất ngủ.

Một nguyên nhân quan trọng nhưng khó phát hiện của ngứa (không có thương tổn trên da) là do dùng thuốc như aspirin, thuốc phiện và các chế phẩm của nó, quinin. Một vài loại thuốc gây ứ mật có thể gây ngứa như chlorpromazine.

Ngứa do chảy rận thường rất dữ dội, ảnh hưởng tới giấc ngủ của bệnh nhân. Đặc điểm của nó là xuất hiện các đường sọc dài trên lưng. Có thể tìm thấy các côn trùng này ở quần áo, đặc biệt là ở đường chỉ khâu. Trong bệnh ghẻ, ngứa chủ yếu là buổi tối, lúc đi ngủ. Vị trí ngứa ở kể tay, hông, nách, kẽ mông. Hàng 50-2 nếu các loại ngứa không có thương tổn ở da.

Ngứa cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên của u lympho và hiếm khi của carcinom. Ngứa có thể khởi phát đột ngột và dữ dội, thường bắt đầu ở gan tay, chân, và giảm đi khi dùng cholestyramine (xem chương 249).

Điều trị ngứa thường ít hiệu quả nên nguyên nhân không được chẩn đoán chính xác. Uống

cholestyramin và than hoạt có tác dụng tốt đối với ngứa do ứ mật. Ngứa do tia tím ure đáp ứng rất tốt với tia cực tím (UV.B). Không có một thứ thuốc nào đặc hiệu để trị ngứa cả. Dung dịch bôi tại chỗ chứa 0,5% methol và 1% phenol có tác dụng giảm ngứa tạm thời. Làm giảm cảm giác tại chỗ bằng benzocain không tốt vì có thể gây dị ứng. Nếu bệnh nhân bị ngứa gây mất ngủ thì sử dụng thuốc ngủ hay thuốc an thần. Kháng histamin ít có tác dụng, trừ trường hợp ngứa do mày đay và đôi khi cũng có hiệu quả trong một vài căn nguyên khác. Nói chung, về mặt lâm sàng, cần phải nói rằng aspirin có tác dụng trong bất kỳ một chứng ngứa nguyên phát nào, song không được sử dụng thử. Phát hiện ra các thuốc chống ngứa vẫn còn là một thử thách quan trọng của y học.

Nói một cách khác, có thể cắt cơn đau bằng nhiều loại thuốc khác nhau, nhưng chưa có một thứ thuốc nào tác dụng tốt để chống ngứa cả.

**Bảng 50-1. Ngứa trong các bệnh ngoài da**

#### Nhiễm ký sinh trùng

Ghé

Cháy, rát

Côn trùng叮 (bọ chét, rệp)

#### Viêm da

Viêm da dạng herpes

Bong nước dạng pemphigus

Viêm da dị ứng

Lichen phẳng

Bệnh do tắc tuyến mồ hôi

Chứng mè day

Chứng da vỡ nổi

Tăng nhạy cảm đối với thuốc

Viêm da do ánh nắng

#### Nhiễm khuẩn

Thúy đậu

Viêm chân lồng

Nấm da

#### U ác tính

U sùi dạng nấm

#### Các loại khác: (nr phết)

Ngứa vùng hậu môn - sinh dục

U tế bào bón

Bóng do nắng

Viêm da bóng vẩy

Lichen xoá teo da.

**Bảng 50-2. Ngứa do căn căn nguyên khác (không có thương tổn da)**

Rối loạn chuyển hóa	U ác tính	Thuốc	Côn trùng	Bệnh thận	Bệnh máu	Bệnh gan	Yếu tố tâm lý	Các loại khác
	U lymphovascular	Các chế phẩm	Chóy, rận					
CôINGTON	bệnh bạch cầu	Thuốc phiện	Ghé	Suy thận	tổng	(trong và ngoài gan)	Sang chấn	Sẩn ngứa
tuyến giáp	Ung thư các	Sự tăng	Gian mộc	mạn	hồng cầu	về tâm lý	người già	
Dai đường	tụng ở bụng	nhạy cảm	Gian chỉ		Giam sát	Úm mật	Đại dẳng:	U tế bào
	với thuốc ứ		Gian dùa		trong máu	trong gan	Áo ướt vè	bón
	thời kỳ tiền	Gian xoắn			đi ngoài	ký sinh	Cố thai	
Hội chứng	U CNS	Bầm sưng	Một số		có mang			
carcinoïd	U da cơ		bệnh nở					
	U xúi đang		thực vật lây		Paprotein			
	nấm		cho ngứa		máu			

## 51. SẮC TỐ DA VÀ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA MELANIN

### HỆ THỐNG TẾ BÀO TẠO HẮC TỐ

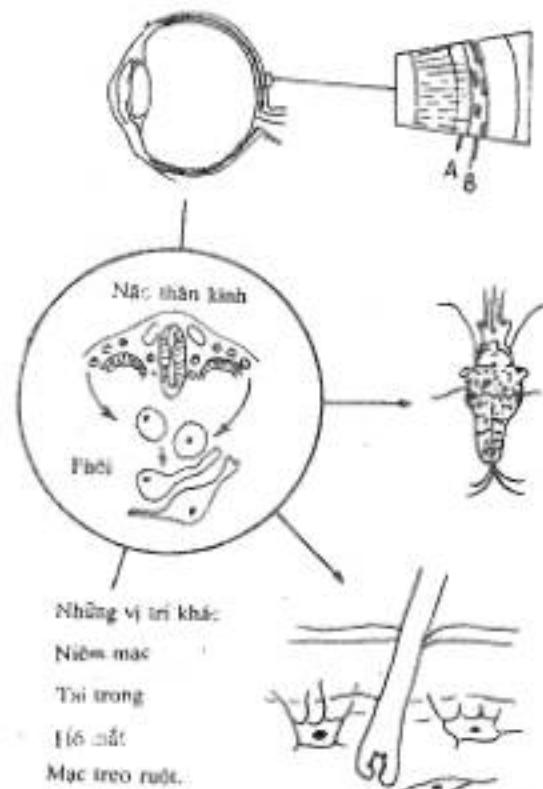
#### KHÁI NIỆM MELANIN

Bình thường ra sự khác nhau về màu sắc da ở người liên quan đến số lượng melanin, oxyhemoglobin, hemoglobin khử và caroten. Tuy nhiên melanin là sắc tố chủ yếu tạo nên màu sắc da, tóc và mắt. Melanin cũng được coi như một lá chắn dày làm giảm tác dụng có hại của tia cực tím đối với da, vì vậy, ngăn ngừa được các phản ứng viêm da do ánh nắng và những tác hại của quang hóa kéo dài, kể cả ung thư da.

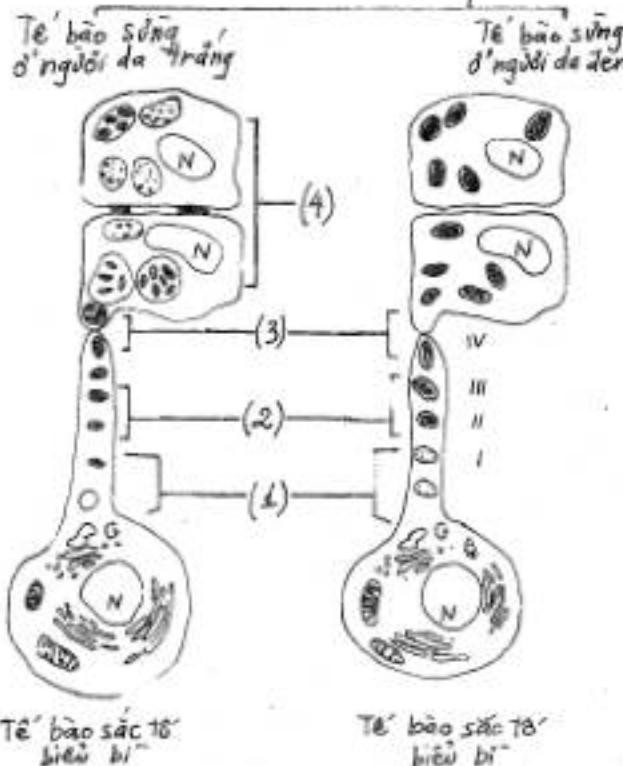
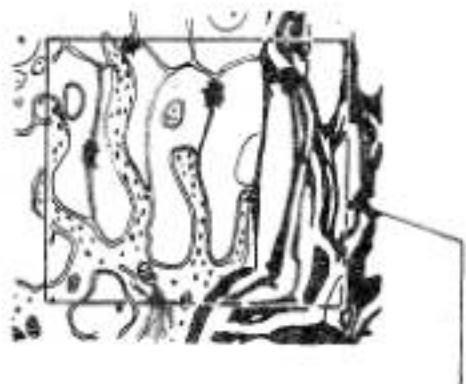
Bắt nguồn từ chữ Hy Lạp "melas" có nghĩa là "đen", melanin là một polyme gắn với protein, được tạo nên bởi sự oxy hóa của tyroxin thành dihydroxy phenyl-alanin (DOPA) trong tế bào hắc tố do men tyrosinaza xúc tác. Tế bào hắc tố là những tế bào

đặc biệt của biểu bì, hình đa giác, có nguồn gốc từ mào thần kinh. Cấu trúc của melanin chưa được biết. Những chất chứa melanin không hòa tan nên mọi cố gắng phân tích chúng thành những phần tử nhỏ để nghiên cứu đều không thu được kết quả. Tuy vậy, người ta đã biết melanin ở động vật có chứa indoi mà thành phần cơ bản là indoi 5-6 quinon. Ngoài ra, melanin ở thực vật lại chứa catechol. Phaeomelanin là sắc tố chứa sulphur màu vàng - nâu, hòa tan trong dung dịch kiềm loãng. Đặc điểm này khác với những chất chứa melanin (eumelanin). Phaeomelanin chỉ có ở tóc và là sắc tố của những người tóc đỏ.

Màu sắc của da là do sự có mặt của melanin trong các tế bào sừng. Chúng là các tế bào thụ cảm của các tiểu thể chứa melanin do tế bào hắc tố sản xuất. Màu sắc da bình thường là do di truyền hay "thể trạng" (chẳng hạn như da vùng mông, do thói quen, không bao giờ tiếp xúc với ánh nắng cát); và cũng có thể do "tùy ý". Đó là hậu quả của rám nắng hoặc tăng sắc tố do hormone tuyến yên kích thích các tế bào sắc tố (MSU).



Hình 51-1. Nguồn gốc từ phôi thai, phân bố và sự phát triển của tế bào hắc tố ở người (Stanbury và cộng sự. Cơ sở chuyển hóa của các bệnh di truyền, 5th ed New York McGraw-Hill - 1983)



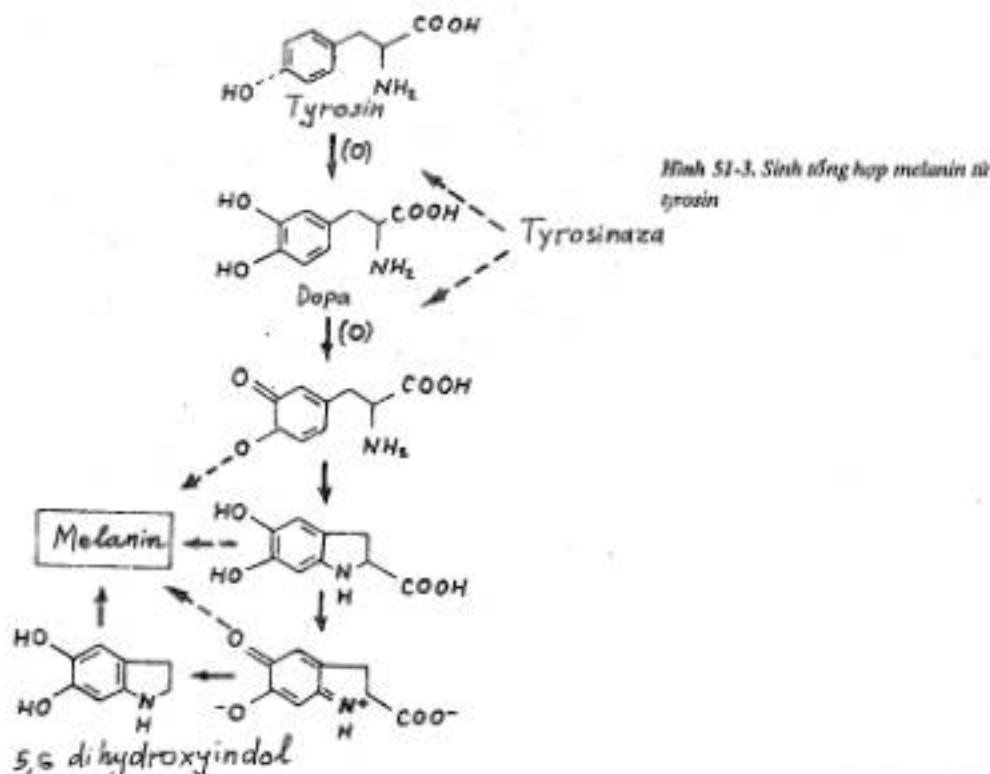
Hình 51-2. Đơn vị sắc tố của biểu bì. 4 quá trình sinh học hình thành sắc tố, nr khác nhau trong quá trình tạo và tập hợp sắc tố ở người da đen và da trắng. (1) Sự hình thành melanosome trong tế bào sắc tố; (2) Quá trình melanin hóa các melanosome; (3) Tích các melanosome nr tế bào sắc tố; (4) Thoái hóa melanosome. Các melanosome bị thoái hóa trong các tiểu thể giống như lysosome (người da trắng), hoặc không bị thoái hóa rõ rệt (ở người da đen). Chú ý sự khác nhau về kích thước của các melanosome trong tế bào sừng ở người da đen và da trắng. Ở tế bào sừng của người da đen, các melanosome không tập hợp lại; ở người da trắng nhiều melanosome tập hợp lại trong một tiểu thể có màng giới hạn giống như lysosome và melanosome, làm sao để dùng các mảnh vỡ. (G = Bô Golgi; N = Nhân; I đến IV = 4 giai đoạn hình thành melanosome). Đơn vị sắc tố của biểu bì được thể hiện ở hình trên. Các tế bào sắc tố cung cấp melanosome nr một nhóm tế bào sừng.

#### SINH TỐNG HỢP MELANIN

Hệ thống tế bào sắc tố bao gồm những tế bào sắc tố nằm ở vùng ranh giới giữa trung bì và thượng bì, nang chân tóc, mảng sắc tố mắt, tổ chức biểu mô võng mạc, tai trong và màng mềm của não tuy (Hình 51-1). Hệ thống tế bào sắc tố tương tự như hệ thống tế bào ua crôm, nhưng người ta chưa biết mối liên quan của chúng. Các tế bào ua crôm cũng có nguồn gốc từ mào thần kinh và cũng tổng hợp DOPA từ sự hydrat hóa tyrosin. Tuy nhiên, trong hệ thống tế

bào ua crôm, men xúc tác không phải là tyrosinase mà là tyrosin hydroxylase, và DOPA được chuyển thành adrenochrom chứ không phải chuyển thành tyrosin melanin.

Những tế bào sắc tố nằm ở vùng giới hạn giữa trung bì và thượng bì là những tế bào hình đuôi gai được nối với các tế bào sừng. Mỗi tế bào sắc tố cung cấp sắc tố cho 36 tế bào sừng, tạo thành một đơn vị sắc tố của biểu bì (Hình 51-2). Đơn vị sắc tố này cho phép vận chuyển các tiểu thể chứa men tyrosinase



để sản xuất melanin, hay các melanosom tới các tế bào sừng. Melanosom là các tiểu thể có hình elip, tập trung nhiều ở vùng lưỡi nội mô và bộ máy Golgi. Chúng được hình thành như những cấu trúc hình tròn chưa có màu đen và sau đó thâm màu hơn cùng với sự tăng lên của quá trình tạo sắc tố.

Tyrosin, men chủ yếu trong quá trình tạo melanin, gồm một nhóm lớn những men oxy hóa có chứa  $Cu^{++}$ , xúc tác quá trình oxy hóa của monohydroxy và odihydroxyphenol thành orthoquinon. Ở người và động vật có vú, tyrosinase xúc tác cho quá trình hydrat hóa tiền chất melanin, chuyển tyrosin thành DOPA và dopaquinon (Hình 51-3). Tyrosinase chỉ cần thiết cho bước đầu tiên trong quá trình tổng hợp tyrosin melanin. Đó là sự hydrat hóa tyrosin ở vị trí ortho. Một điều cần lưu ý là ion kẽm cũng xúc tác quá trình biến đổi dopachrom thành 5, 6 dihydroxyindol và những hạt melanin đó có chứa lượng ion kẽm rất cao. Gần đây người ta đã biết một vài yếu tố thúc đẩy hoặc ức chế quá trình tổng hợp melanin ngoài sự xúc tác của tyrosinase.

#### Sinh học của sắc tố da

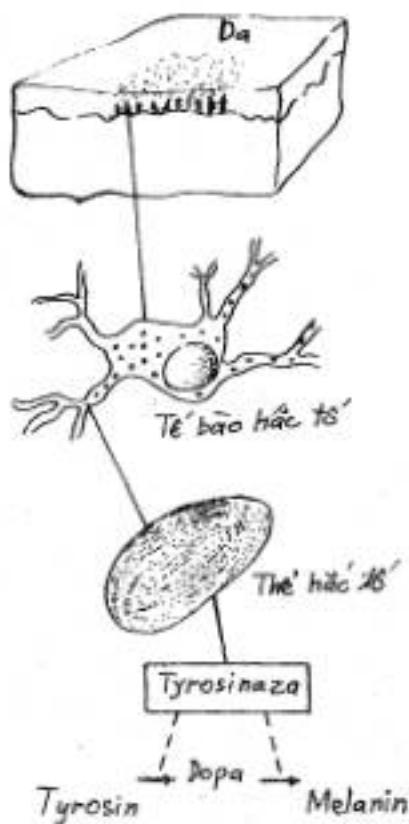
Về lâm sàng, sự nhiễm sắc tố ở da (Hình 51-4) là

kết quả sự có mặt của melanin trong tế bào sừng. Đó là yếu tố chủ yếu quyết định màu sắc da. Mỗi liên quan giữa màu sắc da với vị trí melanin ở thường bì đã được nghiên cứu bằng kính hiển vi ở những người da đen Châu Mỹ với nhiều mức độ khác nhau. Ở những người da sáng màu, có sự thay đổi rất lớn về cả số lượng và vị trí của melanin trong biểu bì: lồng động melanin chỉ ở lớp malpigi mà không ở lớp sừng. Thực tế ở hầu hết những người này chỉ thấy các hạt nhỏ melanin trong các tế bào sừng ở lớp epidermis. Ở những người da nhiễm nhiều sắc tố, các hạt melanin có trong cả các tế bào sừng ở lớp cơ bản, tế bào malpigi và lớp sừng. Dựa trên cơ sở nghiên cứu rất nhiều màu da khác nhau những người da đen ở Châu Mỹ, người ta ước tính rằng có khoảng 3 tới 6 đội "gen" liên quan đến mức độ màu da đen - trắng. Gen kiểm soát "màu da tùy ý" chưa được biết và nó liên quan rất nhiều đến mức độ của màu da "thể tang". Qua nhiều nghiên cứu về màu da bình thường và những rối loạn sắc tố, người ta thấy sự tăng sắc tố như đã quan sát thấy trên lâm sàng. Không chỉ phụ thuộc vào tỷ lệ sản xuất melanosom, mà còn phụ thuộc vào số lượng melanosom được chuyển tới các tế bào sừng (Hình 51-2). Yếu tố khác

quyết định sự bình thường hay rối loạn sắc tố da là mức độ melanin hóa các melanosom của từng người. Gần đây người ta thấy có 3 yếu tố chính liên quan đến quá trình nhiễm sắc tố bình thường hay không bình thường. Đó là:

- Sự tạo thành melanosom
- Melanin hóa các melanosom
- Sự bài tiết melanosom.

Tuy nhiên, trong một vài năm qua, người ta thấy yếu tố thứ 4 là sự tập hợp và thoái hóa melanosom, trong quá trình vận chuyển chúng tới các tế bào sừng cũng ảnh hưởng đến quá trình nhiễm sắc tố ở da.



Hình 51-4. Sơ hình thành melanin của da

Melanosom trong tế bào hắc tố là những tiểu thể đơn, không có màng giới hạn, riêng biệt và không tập trung. Còn ở tế bào sừng các melanosom hoặc đơn lẻ, hoặc thành cụm. Những tiểu thể chứa

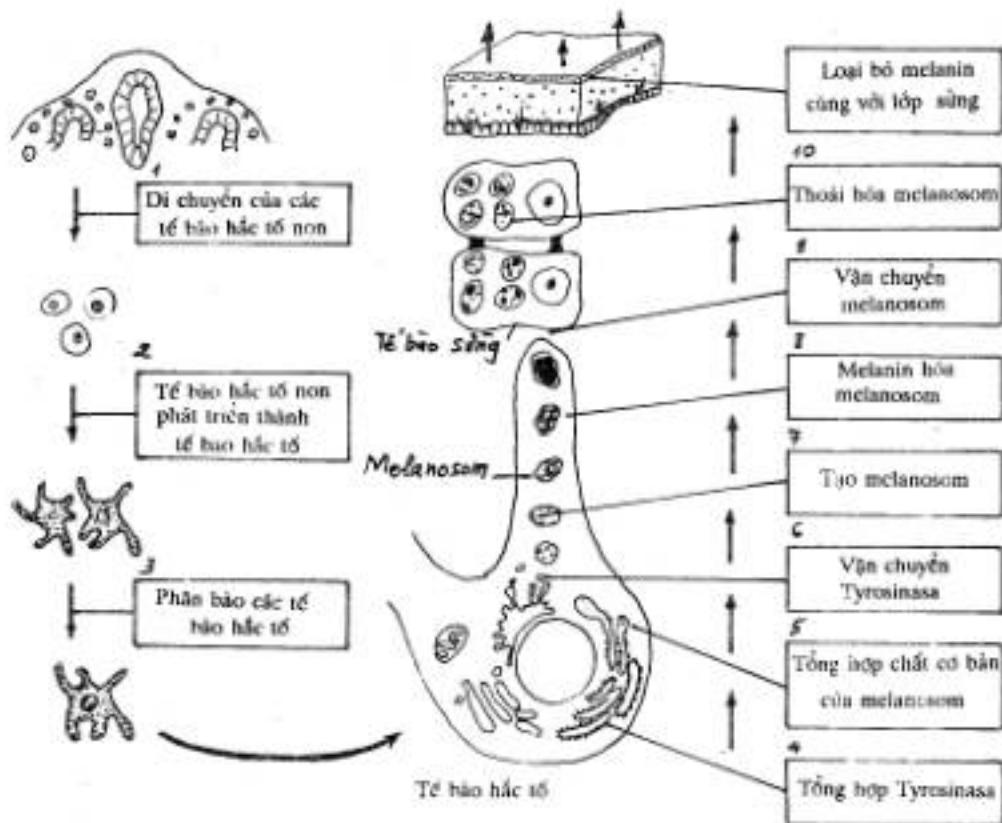
melanin giống như các tiểu thể trong đại thực bào mà chúng được xác định là lysosom. Ở tế bào sừng melanosom thoái hóa dần dần. Tuy nhiên, ở những người da đen melanosom vẫn nguyên vẹn ở trong các tế bào này. Quá trình chuyển hóa và nhiễm sắc tố được điều hòa bởi 3 yếu tố chính: gen, hormon và tia cực tím. Ba yếu tố này có thể hoạt động độc lập hay kết hợp với nhau. Thêm vào đó chalone (một hormon có tác dụng ức chế), và glycopeptid có ảnh hưởng đáng kể đến tạo và nhiễm sắc tố theo cơ chế điều khiển ngược ám tính và điều hòa hoạt động phân bào của tế bào sắc tố và tế bào sừng. Thực tế, tý lệ vận chuyển melanosom tới tế bào sừng có thể điều hòa sự tổng hợp melanin. Chalone cũng có thể điều hòa hoạt động của adenylyl cyclase và sự phân chia của tế bào sừng và tế bào sắc tố. Hormon kích thích tế bào sắc tố (MSH) hình như có ảnh hưởng trực tiếp đến adenylyl cyclase, làm tăng AP vòng dẫn tới tăng tyrosinase và do đó thúc đẩy sự tổng hợp melanin.

Sự nhiễm melanin ở da liên quan đến 10 quá trình sinh học (Hình 51-5). Sự tập hợp và phân chia melanosom đóng vai trò nhỏ trong quá trình nhiễm sắc tố không bình thường ở người. Những hoạt động như vậy chỉ thấy ở trong các tế bào có tác dụng đặc biệt: melanophores có ở động vật không xương sống. Hoạt động này của melanosom được điều khiển bởi thần kinh và hormon ở các động vật này.

Ở người, melanin được tạo bởi các tế bào sắc tố làm thành một hàng rào chống lại những tác hại của tia cực tím và ánh sáng nhìn thấy. Melanin ở màng sắc tố và ở biểu mô vùng mạc bảo vệ mắt khỏi bị hại bởi năng lượng của ánh sáng nhìn thấy, và các tia có bước sóng dài (UV.A). Melanin làm giảm sự truyền năng lượng của các tia UV.B và UV.A do đó bảo vệ da.

Tác dụng bảo vệ này tốt hơn ở những vùng da hắc, do có sự tăng quá trình sản xuất các chromoprotein (melanosom) và phân phối các tiểu thể này tới các tế bào thường bì.

Ở những vùng da nhiễm sắc tố, các tế bào ở biểu bì và lớp sừng chứa vô số các melanosom. Melanosom chứa khoảng 30% melanin, do vậy có khả năng hấp thụ toàn bộ tia cực tím để bảo vệ da. Sự khu trú của các melanosom trong các tế bào có thể bảo vệ da do làm giảm sự tác dụng của tia cực tím với ADN.



Hình 51-5. Hình thái học và con đường chuyển hóa của melanin ở thượng bì

Vai trò của melanin trong việc bảo vệ da đối với tác hại của tia cực tím đã được chấp nhận từ lâu. Những người da đen và những người da trắng da đen rất ít nhạy cảm với tác dụng có hại của quang bức so với những người da trắng. Ung thư da gây nên do ánh sáng ở vùng da hổ (mặt và tay) rất hiếm gặp ở người da đen sống trong vùng có nhiều tia UV-B. Mặt khác, những người da đen bị bạch tạng sống ở vùng này rất dễ bị ung thư da và xuất hiện dày sừng, ung thư da từ bé. Cuối cùng melanin có tác dụng bảo vệ da chống lại sự lão hóa da do những tác hại của môi trường xung quanh.

## NHỮNG RỐI LOẠN HỆ THỐNG TẾ BÀO SẮC TỐ: BỆNH TĂNG VÀ GIÁM SẮC TỐ MELANIN

Rối loạn sắc tố đã được biết là có liên quan đến bệnh của các cô quan khác (Bảng 51-1 và 51-2); chúng được phân chia làm hai loại: giảm sắc tố (giảm hay mất sắc tố ở thường bì, leucodermic) hay

tăng sắc tố (tăng melanin ở thường bì hay trung bì). Bệnh giảm sắc tố nói chung là do sao sót một trong nhiều khâu trong quá trình hình thành melanin, chẳng hạn như sự vắng mặt của tế bào sắc tố, không tạo được các hạt melanin bình thường, hay thiếu sự vận chuyển các melanosome tới tế bào sừng. Bệnh tăng sắc tố được chia thành 2 loại: tăng sắc tố ở thường bì (da có màu nâu), tăng sắc tố ở trung bì (da có màu xanh, xanh tim hay nâu), tăng sắc tố ở trung bì (da có màu xanh, xanh tim hay xám). Bệnh tăng sắc tố màu nâu (melanoderma) do tăng melanin ở thường bì, do hậu quả của việc tăng cường hoạt động các tế bào sắc tố, tăng số lượng và kích thước của melanosome. Bệnh tăng sắc tố màu xanh xám là hiện tượng "xám melanin". Đó là những tế bào sắc tố lạc chỗ, hay sự xuất hiện melanin trong các đại thực bào do tác dụng tyndall tạo nên màu xanh hay xám đặc biệt. Màu xám đen hay xanh của da có thể gặp trong bệnh da xám nâu, xám mịn, nhiễm thuốc (chlorpromazine, amiodarone, minocycline) và sự tích tụ các chất lạ khác ở da.

Sự nhận biết về lâm sàng của bệnh giảm sắc tố và bệnh tăng sắc tố nói chung không khó. Nhưng khi giảm sắc tố nhẹ hay ở những bệnh nhân da trắng, hoặc da bệnh nhân không bị rám nắng, thì việc xác định giảm sắc tố rất khó. Trong những trường hợp này có thể dùng đèn Wood (chương 47) để giúp chẩn đoán. Nhưng ánh sáng của đèn này khó phân biệt vùng da tăng sắc tố và vùng da bình thường. Sự khác nhau giữa bệnh tăng sắc tố lan tỏa màu nâu (như bệnh Addison) với da bình thường hay giữa sự giảm sắc tố trong bệnh bạch tạng, và da bình thường có thể khó phân biệt, do màu sắc da khác nhau tùy từng người. Sự thay đổi màu sắc da có thể từ từ, ngay chính bệnh nhân cũng không nhận thấy. Mức độ của tăng sắc tố liên quan đến màu sắc cơ bản của da bệnh nhân. Sự khởi đầu bệnh Addison ở một bệnh nhân vùng Trung Đông (Ý,

Pháp, Tây Ban Nha) làm cho da xám đen nhiều, trái lại, ở bệnh nhân da trắng thì chỉ hơi tăng sắc tố chút ít mà thôi.

Sự xuất hiện sắc tố ở niêm mạc và một số vùng đặc biệt nào đó như nách, nếp gan tay, thường dễ xác định, sự bão thường hơn là tăng sắc tố màu nâu lùn tảo.

### NHỮNG RỐI LOẠN SẮC TỐ MELANIN DO DI TRUYỀN

Những bệnh nhân bị rối loạn sắc tố thường phản ứng "da tôi bị đen" "bởi có rất nhiều nốt ruồi đen", "những nốt trắng" hay những "bởi bẩm sinh" (xem bảng 51-1). Ngoài ra có thể có những rối loạn khác như điếc, viêm móng mắt, sỏi và sự thay đổi màu sắc da thường giống nhau. Tuy nhiên, các rối loạn sau đây được phân chia theo căn nguyên hơn là theo triệu chứng.

Bảng 51-1. Những biến đổi sắc tố như dấu hiệu chẩn đoán trong y học

Than phiền chủ yếu hoặc dấu hiệu xuất hiện	Biến đổi sắc tố	Bệnh	Biến đổi hệ thống
<b>TĂNG SẮC TỐ NÂU TRONG BỆNH ADDISON</b>			
"Da sẫm màu"	Tăng sắc tố màu nâu toàn thân	Bệnh Addison Nhiễm sắc tố huyết Khối u tiết ACTH Xơ cứng bì hệ thống (thời kỳ đầu) Bệnh da nhiễm porphyrin muộn	Thiểu năng thượng thận Xơ gan, dài tháo đường Khối u tuyến yên tiền phái, Ung thư di căn Khó nuốt; suy giảm chức năng phổi. Gan: Tăng tích lũy sắt. Bệnh dài tháo đường (25%)

### NỐT NÂU CÓ GIỚI HẠN

"Đau bụng, vết chàm trên môi, ngón tay" Vết nâu ở khắp người" Vết xám do đè, cao huyết áp; dày thì sầm.	Các vết dát nhỏ. Nâu sẫm, có giới hạn (nhiều vết) Các vết dát như nâu sẫm có giới hạn Các vết dát hình dạng không rõ rệt màu nâu, như hoặc lớn (màu cà phê sữa) (ít hoặc nhiều)	Hội chứng Peutz - Jegher Hội chứng "LEOPARD" ("da báo"). Bệnh xơ hóa hắc kính Von Recklinghausen Hội chứng Albright Hội chứng Watson Hội chứng nơ vi mất dần bồi	Bệnh polip ruột non Diện tim đố bát thường Hẹp van động mạch phổi Bệnh xơ cứng thần kinh da và thần kinh ngoại biên; Khối u da Crum; Mắt: Uvula thưa (nốt Lach) Loạn sản xô Dày thi sầm Hẹp van động mạch phổi
---	---	--	--

## VẾT DÁT MÀU TRẮNG CÓ GIỚI HẠN

"Các vết trắng màu"	Các vết dát màu trắng. Phần lớn là rộng, có giới hạn (ít hoặc nhiều)	Bệnh bạch biến Giảm năng tuyến giáp. Nhiễm độc tuyến giáp Thiếu máu ác tính	Có dấu hiệu ở phổi. Viêm màng mạch nhỏ Da (vết dát vô cùn)
"Cogit" tri trệ tinh thần	Các vết dát bẩm sinh màu trắng, có giới hạn, nhỏ (1-3cm) (trên 3 vết)	Thiếu năng thương thần Bệnh dài đường Bệnh sarcoid Bệnh phong Bệnh xơ cứng cù	Bệnh lý thần kinh ngoại biên To gan/lách Tri trệ tinh thần Lúu não đờ bất thường
			Chụp cắt lớp (CT) bất thường Khối u cơ vận ở tim
"Rắc rối ở mắt"; diếc	Các vết dát màu trắng có giới hạn, các vết dát trắng giới hạn; bạc lông tóc sẫm	Bệnh Vogt-Koyanagi-Harada	Viêm màng mạch nhỏ Rối loạn thính giác
"Diếc"	Các vết dát trắng có chùm lông rộng, bẩm sinh, rộng có giới hạn	Hội chứng Waardenburg	Diếc thần kinh, Tập sắc

## GIẢM SẮC TỐ TOÀN THỂ

"Nhạy cảm với nắng" thị lực giảm	Giảm sắc tố ở da, tóc và móng mắt	Bệnh bạch tăng mắt - da thể lặn	Thở lực giảm/móng mắt trong suối, rung giật nhãn cầu
"Nhạy cảm với nắng"; "Thuốc da"	Da loại I hoặc loại II	Bạch tăng nhẹ mắt - da thể trội	Mộng mắt trong suối, nhìn bình thường, hiếm khi rung giật nhãn cầu

Bảng B1-2. Các rối loạn nhiễm sắc tố melanin ở người

Giảm sắc tố (bạch biến)	Tăng sắc tố (Sạm da)
Trắng	Nâu, xám, xám đen hoặc xanh lá

## CÁC YẾU TỐ DI TRUYỀN

Da loang lò c	Vết dát màu nâu cà phê hay vết tàn nhang trong bệnh xơ cứng thần kinh c
Hội chứng Waardenburg	Vết dát sắc tố trong loạn sản sùi da xương (hội chứng Albright) c
Bệnh bạch biến c,d	Chấm tàn nhang c
Vết dát giảm sắc tố trong bệnh xơ sút da u c,d	Nốt ruồi son c
Bệnh bạch tăng thể da - mắt f,g	
Tyrosinaza-đam tính	

Tirozinaza-dương tính	Nốt ruồi son kèm loạn nhịp tim c
Dám đột biến vàng	Nó vi Becker
Đỏ hung nhu	Nhiễm sắc tố thần kinh -da c
Hội chứng Hermansky-Pudlak	Bệnh khô da nhiễm sắc tố c
Hội chứng Chediak-Higashi	Chứng dày lớp gai đen
Hội chứng Cross-Mc Kusick-Green	Hội chứng Fanconi
Bệnh bạch tạng thẻ mắt f,g,h	Nhiễm sắc tố bì (vết chàm Móng Cỗ)
Bạch tạng nhẹ thẻ da-mắt f,g,h	
Giảm sắc tố kèm giảm miễn dịch	
Phenylketon-niệu f,g,h	
Hội chứng Fancocci h	
Homocystin-niệu f ,h	
Histidin-huyết f	
Hội chứng lồng xoắn Menkes h	
Bạc tóc sõm h	

#### CÁC YẾU TỐ CHUYỂN HÓA

Bệnh nhiễm sắc tố sắt mỡ f
Bệnh gan-nhân đậu (Bệnh Wilson) f
Loạn chuyển hóa porphyrin (thể bẩm sinh hồng cầu biến đổi và thẻ da muộn) i f
Bệnh Gaucher i
Bệnh Niemann-Pick i
Xơ gan mật i
Suy thận mạn tính

#### CÁC YẾU TỐ NỘI TIẾT

Giảm năng tuyến yên f	Khối u tiết ACTH và khối u
Bệnh Addison c	tuyến yên tiết MSH và các khối u khác f
Cường năng tuyến giáp c	Điều trị bằng ACTH i
	Có thai i
	Bệnh Addison f
	Sạm da (đa dồi mồi) c,j

#### CÁC YẾU TỐ DINH DƯỠNG

Thiếu hoặc mất protein mạn tính h,k	Bệnh thiếu vitamin PP i
Bệnh Kwashiorkor	Bệnh sprue
Bệnh thận hư	Thiếu vitamin B12;
Viêm loét đại tràng chứng kèm hấp thu	Thiếu dinh dưỡng mạn tính c
Thiếu vitamin B12 h	

#### CÁC YẾU TỐ HÓA HỌC VÀ DƯỢC LÝ

Monobenzyl ether hydroquinone c	Nhiễm độc thạch tín g
Hydroquinone c,e	Nhiễm busulfan f

Các loại hợp chất khác của catechol và phenol f	Các yếu tố hóa quang học (dùng bôi tại chỗ hay hệ thống) c
Chloroquin và hydrochloroquin h	5-fluorouracil, dùng liên tục f
Nhiễm thạch tín c	Cyclophosphamid f
Dùng Corticosteroid tại chỗ hoặc trong da c,e	Mùi tại nitrogen, bôi tại chỗ e
	Bleomycin
	Ban do thuốc
	Adriamycin
	BCNV

## CÁC YẾU TỐ VẬT LÝ

Bóng: nhiệt, tia cực tím, chiếu tia xạ c,l	Tia cực tím (cháy nắng) c
Chấn thương c,l	Nhiễm xạ nhiệt c
	Chiếu tia $\alpha$ , $\beta$ , và $\gamma$ c
	Chấn thương (như ngã mạn tính) c

## VIÊM NHIỄM VÀ NHIỄM TRÙNG

Bệnh sarcoid c,e	Nhiễm sắc tố sau viêm (ngoại ban, ban do thuốc) c
Pinta c	Liken phẳng c
Ghé cóc c	Bệnh luput ban đỏ dạng đĩa c
Bệnh phong c,e	Liken mạn tính đơn thuần c
Lang ben c,e	Viem da dị ứng i
Sau kala-sazar c	Bệnh vẩy nến c
Viem da do châm c,e	Lang ben c
Bệnh vẩy nến c	Pinta ở vùng hổ b,c
Bệnh luput ban đỏ dạng đĩa c	
Bạch biến Vagabond c	
Giảm sắc tố các loại sau viêm c,e	

## TÂN SẢN

Bạch biến trung tâm (tế bào vi quáng)	Khối u hắc tố ác tính c,m
Bạch biến dạng giảm sắc tố c, kết hợp khối u hắc tố	Bệnh u tế bào bón (mày đay nhiễm sắc tố) c
	Chứng dày lớp gai đen kèm theo Adenocarcinoma và lymphoma c
	Nhiễm sắc tố da màu nám đen kèm dì căn u hắc tố và melanogen - niêu f

## CÁC YẾU TỐ KHÁC

Hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada c	Xơ cứng bì hệ thống f
Xơ cứng bì có giới hạn hoặc lan tràn c	Thiểu năng gan mạn tính f
Bạc tóc h	Hội chứng Whipple f
Hội chứng vùng n	Nát ruồi son lão hóa ("vết gan") c
Hội chứng Horner, bẩm sinh hay mắc phải g	Hội chứng Crohnite-Canada c
Giảm sắc tố hình giọt vô căn	Hội chứng bài thơ

- a - Giảm rối loạn nhiễm sắc tố hoặc các tình trạng kết hợp với nó
- b - Màu xám, xám đen hay xanh lá là hậu quả của sự có mặt các tế bào hắc tố biểu bì hay nhiễm melanin trong biểu bì.
- c - Biến đổi sắc tố có giới hạn
- d - Mất hoàn toàn sắc tố ở da và lông tóc có thể xảy ra
- e - Thường là mất sắc tố một phần (giảm sắc tố) khi soi bằng đèn Wood vùng tổn thương không bị mất sắc tố hoàn toàn như trong bạch biến
- f - Biến đổi sắc tố lan tỏa, không giới hạn và không có đường viền rõ rệt
- g - Giảm sắc tố ở móng mài
- h - Giảm sắc tố ở lông tóc
- i - Biến đổi sắc tố có thể lan da hay giới hạn
- j - Vũ cản hay do các yếu tố progesteron
- k - Lông tóc xám hay hơi đỏ
- l - Có mảng tế bào hắc tố
- m - Vùng da nâu có thể lẫn với vùng biến màu xám đen hay xanh lá
- n - Tóc trở nên trắng bạc

### 1. Bạch tạng ở da - mắt

Là bệnh di truyền lặn, biểu hiện giảm sắc tố đồng đều da và tóc bẩm sinh. Bạch tạng ở da đơn thuần chưa được báo cáo, nhưng bạch tạng ở mắt với một ít thương tổn (hoặc không có) ở da đã được ghi nhận. Tồn thương là những đám da giảm sắc tố hay mảng hắc tố, tóc bạc, sẹo ánh sáng, giật nhãn cầu, giảm sắc tố đáy mắt, móng mắt trong suốt. Bệnh được chia làm hai loại, loại có và loại không có tyrosinase trong chân tóc (test nuôi cây hành tóc). Ở những người bình thường, khi cây hành tóc vào môi trường có tyrosin thì nó trở nên đen (test dương tính). Còn bệnh nhân bị bệnh bạch tạng da mắt, một số có kết quả dương tính như người bình thường, ngược lại một số bệnh nhân, "test" lại âm tính (chân tóc vẫn trắng sau khi nuôi cây với tyrosin). Hai loại này được quy định bởi các gen khác nhau, trong bệnh bạch tạng da mắt vẫn có tế bào sắc tố nhưng sự hình thành melanosom bị gián đoạn ở giai đoạn sớm nên chỉ có một ít melanosom trưởng thành xuất hiện trong da, tóc. Người bệnh mặc dù có tyrosinase nhưng chức năng bị giảm và tyrosin không thể chuyển thành DOPA được. Biểu hiện bạch tạng ở da - mắt còn gặp trong hội chứng Hermansky-Pudlak (xuất huyết địa tĩnh thử phát do tiêu cầu giảm độ tập trung) và hội chứng Chediak Higashi (niêm khuẩn tái phát, xuất huyết, rối loạn thần kinh, chết sớm do u lympho).

Hậu quả của bệnh bạch tạng ở da - mắt là giảm thị lực, không chịu được ánh sáng mặt trời. Sự nhạy cảm của người bệnh đối với tia cực tím hay gây ung thư da vùng tiếp xúc với ánh sáng, gần như toàn bộ bệnh nhân ở vùng nhiệt đới thường biểu hiện sự sưng hốt do tác dụng của ánh sáng, hoặc ung thư da ở tuổi 30. Vì vậy, đối với họ cần có mảng chắn và tránh tiếp xúc không cần thiết với ánh sáng mặt trời (xem chương 52).

### 2. Hội chứng giảm sắc tố lan tỏa bẩm sinh kết hợp với giảm miễn dịch, gan lách to, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm chức năng tế bào lympho T giúp đỡ cũng được mô tả.

#### 3. Phenyl-keton niệu

Là bệnh di truyền lặn. Chuyển hóa phenylalanin thành tyrosin bị ức chế đơn thuần.

Biểu hiện của bệnh là giảm sắc tố da, tóc và móng mài. Tóc có màu vàng hay nâu nâu đèn chỉ nhận biết khi so sánh với anh chị em ruột không bị bệnh. Những tế bào sắc tố bình thường nhưng thiếu sự bổ sung các melanosom. Phenylalanin tăng trong huyết thanh và dịch ngoài tế bào có tác dụng như một yếu tố ức chế cạnh tranh với tyrosinase ngăn chặn quá trình tổng hợp melanin.

#### 4. Bạch biến

Là tình trạng giảm sắc tố da khu trú tự phát và mắc

phai. Bệnh có tính chất gia đình, khoảng 30%. Biểu hiện của bệnh là xuất hiện các đốm trắng (Bảng 51-3). Bệnh có thể khu trú (một hay nhiều tổn thương) hay lan tỏa, đôi khi quá rộng, hầu như toàn bộ da bị trắng. Vị trí hay gặp là ở mặt dưới đầu các xương (khuỷu, gối), các khớp nhô ở tay, quanh mắt, miệng, thắt lưng, nách, mặt trước cổ tay, bộ phận sinh dục. Răng bàn tay, bàn chân cũng thường có tổn thương. Trường hợp điển hình tổn thương lan rộng dần ra xung quanh và xuất hiện những tổn thương mới. Trên 30% trường hợp tổn thương khu trú có thể khởi từ nhiên, đặc biệt vùng tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Lòng trên tổn thương cũng trắng. Song có thể đen bình thường. Hầu hết những bệnh nhân bị bệnh đều khỏe mạnh, mặc dù có các bệnh khác kết hợp như bệnh tuyến giáp, dài tháo đường, bệnh Addison, thiếu máu, giảm sản tuy. Bệnh tuyến giáp: giảm chức năng giáp, viêm tuyến giáp, cường giáp, buốt cổ không nhiễm độc... có thể là một rối loạn cũng xảy ra với bệnh bạch biến ở những bệnh nhân trên 50 tuổi, đặc biệt là biến tượng thiếu năng. Những rối loạn da nội tiết cũng với cường năng giáp, giảm chức năng cận giáp trạng, bệnh Addison, nhiễm candida kinh điển ở da và niêm mạc, rụng tóc vùng vú cũng đã được mô tả. Viêm mống mắt có thể gặp trong 10% bệnh nhân bị bạch biến. Sinh bệnh học của bạch biến chưa được biết. Theo thuyết cổ điển thì có sự phá hủy tế bào sắc tố do các tế bào lympho, hay do các tiền chất melanin bị nhiễm độc. Không thể chống lại các tế bào sắc tố cũng được báo cáo.

#### Bảng 51-3. Các bệnh lý kết hợp với bạch biến có giới hạn thế giới xác định

Bệnh lý kèm theo

#### ĐI TRUYỀN

Bạch biến kèm hoặc không

Cường năng /giảm năng tuyến giáp

Bệnh dài tháo đường

Bệnh Addison

Bệnh thiếu máu ác tính

Cường năng /tuyến cận giáp

Hội chứng nám candida da - niêm mạc mản tính

Da loang lở

Hội chứng Waardenburg

Bệnh xơ náo da u

Thất điều - giãn mao mạch

#### TIẾP XỨC VỚI HÓA CHẤT

Chất diệt vi sinh vật khí hậu sinh học (O-Syl phenoxyd...)

Monobenzylether hydroquinone

Monomethylether hydroquinone

#### TÂN SẢN

Khôsi u hắc tố ác tính (đã chổ thoái triển)

Nó vi tế bào hắc tố (nó vi quặng)

#### NHIỄM TRÙNG

Bệnh phong

Pinta

Lang ben

#### VỎ CĂN

Hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada

Sau viêm: viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến

Bệnh sarcoid

Xút cưng bi

Nghiên cứu dưới kính hiển vi điện tử thấy rằng, ở tổn thương bạch biến không có các tế bào sắc tố, nhưng ở vùng ranh giới thương tổn và da lành, các tế bào này giảm. Các tế bào sừng bắt thường (cô hắc) cũng được phát hiện bằng kính hiển vi điện tử ở thương tổn niêm mạc (chưa biểu hiện lâm sàng) trong bệnh bạch biến tự phát.

Có thể nói rằng, bạch biến là một dấu hiệu của bệnh da hệ thống, đồng thời là một vấn đề xã hội đối với người da nâu và đen. Vì vậy, không bao giờ được coi nó là một vấn đề thẩm mỹ đơn thuần, mà phải xem xét các bệnh như: tiền lâm sàng của bệnh tuyến giáp, bệnh Addison, thiếu máu giảm sản tuy, bệnh của các tuyến nội tiết khác. Những bệnh nhân da màu, vì vậy cần phải được các bác sĩ da liễu khám hỏi chẩn để phát hiện và điều trị các bệnh này. Còn những bệnh nhân da trắng, thường có thể "học cách làm quen, sống với bệnh của mình" mà không chấp nhận điều trị.

Các phương pháp điều trị bạch biến bao gồm: dùng chất chấn năng, kem mỹ phẩm, trà lá sicc tố hoặc

bệnh mất sắc tố. Hơn một nửa số bệnh nhân được điều trị bằng P.U.V.A (Psoralen và U.V.A); U.V.A là ánh nắng mặt trời hay nguồn nhân tạo (xem chương 52), sắc tố da xuất hiện đáng kể, đặc biệt là ở vùng mặt, cổ và thân mình, tay, cổng chân. Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân có tuổi, thường tổn lan rộng, có thể bôi kem monobenzyl ether (benzoquin) nhằm làm mất sắc tố của những vùng da không bị bệnh còn lại. Đây là một phương pháp tốt, thuận tiện. Những bệnh nhân này trông có vẻ bình thường, nhưng vẫn phải dùng phương pháp chẩn đoán hàng ngày.

5. *Piebaldism*. Là một bệnh mất sắc tố ổn định, bẩm sinh, di truyền trội. Các thương tổn giống bạch biến, trừ khi chúng khu trú ở những vùng đặc biệt. Những thương tổn trong bệnh này không lan rộng ra xung quanh, hay không mồi di. Vị trí của nó là từ chi và mặt trước lồng ngực. Một chùm tóc trắng trước trán là đặc điểm điển hình của bệnh. Mắt không bị ảnh hưởng và sức khỏe bệnh nhân vẫn bình thường.

6. *Tuberous sclerosis*. Là một bệnh di truyền trội. Biểu hiện các đốm trắng, bẩm sinh, giới hạn rõ trong 96% các trường hợp. Ngoài ra còn có các biểu hiện như ngất, chậm phát triển tinh thần trí tuệ, u nang tuyến baz (xuất hiện lúc 4 tuổi). Các đốm trắng khu trú đặc biệt ở thân mình hoặc vùng móng, số lượng từ 3 đến 100. Hình thể điển hình của các đốm này là hình "dầu dục", "hình mác da giác", hình "dầu ăn ngắn tay". Một đặc điểm đặc trưng nhất, tuy nhiên không phải là thường gặp là các đốm "hành mác" hoặc hình "lá úa" ở các ngọn núi ở Mỹ, kích thước chiều dài nhất không quá 3cm và có màu trắng nhô nhô. Các đốm có khuynh hướng chuyển vào thân mình, nách, tay chi. Kích thước và màu sắc của các thương tổn này không thay đổi theo thời gian. Các tế bào sắc tố giảm, số lượng melanosom nhỏ là hình ảnh tổ chức học của các đốm. Một bệnh nhân có hơn hoặc 3 thương tổn như trên, phải nghĩ tới tuberous sclerosis. Sử dụng đèn Wood để tìm các thương tổn.

Tất cả những người có biểu hiện ngất, chậm phát triển tinh thần, phải phát hiện các đốm trắng bằng đèn Wood để loại trừ bệnh này. Khám bệnh nhân và anh em ruột của họ bằng CT scans hoặc phương pháp cộng hưởng từ tính (MRI) là cần thiết để phát hiện vị trí kích thước hình dáng của các nốt calci hóa trong tủy thận. MRI cũng rất thuận lợi trong việc chẩn đoán các u cứng.

7. *U xơ thần kinh hay bệnh Recklinghausen*. Là một

bệnh di truyền trội, xuất hiện chủ yếu từ năm 3 tuổi. Thường tồn khu trú ở thân mình, chi. Đó là các đốm màu nâu, hơi vàng hay màu cà phê sữa, kích thước từ 1 - 15cm. Có thể có các chấm sắc tố. Thường có một vài hay nhiều u da tròn, hình nón hay có cuống, màu sắc da trên u bình thường. Các u này xuất hiện từ đầu hay 10 năm sau.

Ở người lớn, sự xuất hiện 6 hay nhiều đốm màu cà phê sữa, hình tròn, tăng sắc tố đồng nhất, kích thước lớn hơn 1,5 cm (trên 5 thương tổn, lớn hơn 0,5cm ở trẻ em) là đặc điểm của bệnh này, thậm chí không có yếu tố gia đình. Những cục linh (u mô nhiễm sắc cầu móng) được phát hiện bằng chụp cắt lớp ở bệnh nhân trên 6 tuổi, được coi là bệnh u xơ thần kinh. Những thương tổn này không gặp trong hội chứng Albright hoặc u xơ thần kinh hai bên. Tuy nhiên trên 3 - 4 tổn thương đốm như trên ở một bên móng hay có rất ít gặp trong hội chứng này. Một đốm lớn đơn độc màu cà phê sữa không có khả năng phân biệt với đốm trong hội chứng Albright (polyostotic fibrous dysplasia). Nhưng có thể sử dụng kính hiển vi thông thường để phát hiện các hạt melanosome trong thương tổn của bệnh u xơ thần kinh. Nhưng các hạt melanin này thường không thấy trong hội chứng Albright hay những đốm cà phê sữa trong 10% người bình thường.

#### 8. *Hội chứng Moynahan (hay hội chứng "da báo")*

Là một bệnh di truyền trội, biểu hiện là các nốt ruồi lan tỏa (nhiều, lan tỏa, nhỏ, màu tối, giới hạn rõ), thường kết hợp với rối loạn diện não đồ. Thêm đây là gồm các triệu chứng: nốt ruồi, diện não đồ không bình thường, 2 mắt quá xa nhau, hẹp hophil, bộ phận sinh dục không bình thường, chậm phát triển, diếc.

#### 9. *Hội chứng Peutz - Jeghers*

Là một rối loạn di truyền trội, biểu hiện là các đốm tăng sắc tố màu nâu hay xanh, vị trí ở môi, niêm mạc miếng. Cùng với những thương tổn ở trên da tương tự như ở niêm mạc, còn có polyp ở dạ dày, ruột. Đốm trên da (nếu không có tổn thương ở niêm mạc) có thể mất ở tuổi trưởng thành. Bệnh này được đề cập đến ở chương 239.

### **YẾU TỐ CHUYỂN HÓA**

Tăng sắc tố màu nâu lan tỏa là biểu hiện của bệnh hemacromat, porphyrin da chaper và porphyrin liên dimer. Tăng sắc tố trong bệnh hemacromat có thể có

màu nâu sẫm hay màu nâu và khó phân biệt với bệnh Addison. Chẩn đoán hemacroma có thể dựa trên sinh thiết da có lắng đọng hemosiderin ở các tuyến mồ hôi, và đồng thời cũng có lắng đọng melanin. Porphyria da chàm có thể chẩn đoán dựa trên biểu hiện lâm sàng là các mụn nước, bong nước, teo da, xơ da ở vùng mặt dưới cổ tay. Xét nghiệm nước tiểu phát hiện quang màu đỏ do bị acid hóa và tăng uroporphyrin (tỷ lệ uroporphyrin so với coproporphyrin thường là 3:1). Những rối loạn tương tự cũng gặp trong porphyrin lõm đậm (protoporphyrin tăng cao). Hai bệnh này có các thương tổn da giống nhau, song cần phải phân biệt vì chúng đáp ứng với điều trị và liên quan đến các vấn đề y học hoàn toàn khác nhau. Xơ gan ở một phần có thể liên quan tới tăng sắc tố ở vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Suy thận mạn cũng có thể kết hợp với tăng sắc tố lan tỏa.

### **YẾU TỐ ĐỊNH DƯỠNG**

Trong suy dinh dưỡng thường diễn, nói chung có thể gặp các dát màu nâu bẩn, đặc biệt ở thân mình. Ở bệnh nhân có suy dinh dưỡng chọn lọc như giảm protein trong bệnh Kwashiorkor, giảm protein trong viêm cầu thận mạn, viêm đại tràng mạn, hội chứng giảm hấp thụ đối khi sắc tố ở tóc bị phân tán nên có màu đỏ nâu, thậm chí màu xám. Trong các bệnh suy dinh dưỡng chọn lọc khác như bệnh spru có thể có các dát màu nâu ở khắp cơ thể. tuy nhiên, trong bệnh pellagra, tăng sắc tố xảy ra ở vùng da hở hay ở nốt hay bị chấn thương. Ở bệnh nhân thiếu vitamin B12 tóc có màu nâu xám và tăng sắc tố rõ rệt ở hầu hết các khớp nhô của bàn tay.

### **YẾU TỐ HỘI TIẾT**

Tăng sắc tố màu nâu lan tỏa là biểu hiện của suy tuyến thượng thận tiền phát (bệnh Addison). Đó là hiện tượng tăng sắc tố ở một số vùng da nhất định như vùng tý đè, (xương sống, khớp ngón tay, khuỷu tay và đầu gối) và ở nếp gấp của cơ thể, đường chỉ tay, niêm mạc lợt. Những thương tổn tương tự rất hay gặp sau cắt bỏ tuyến thượng thận ở bệnh nhân bị bệnh Cushing. Những bệnh nhân này cũng thường có những dấu hiệu và triệu chứng của u tuyến yên. Tăng sắc tố trong suy thượng thận cũng được thấy ở bệnh nhân bị u tuy và u phổi. Kết quả của sự tăng sắc tố trong các bệnh trên là do quá sản hormone kích thích tế bào sắc tố (MSH) và ACTH. Người ta thấy rằng, sự tăng α - MSH đóng vai trò chủ yếu

trong việc tăng sắc tố trong bệnh Addison. Sự tăng MSH và ACTH là kết quả của sự giảm sản xuất cortisol của tuyến thượng thận. Sự tăng sắc tố kiểu Addison có thể xảy ra ở những người cắt tuyến thượng thận, uống ACTH và α - MSH quá nhiều. α - MSH là một chuỗi polypeptid đơn gồm 13 acid amin và giống với phần nối tiếp đoạn cuối của ACTH, trừ acetyl hóa phần serin sau cùng.

Những bằng chứng gần đây đã xác định rằng, các hormone polypeptid được sản xuất do sự phân tách các polypeptid lớn. Ở động vật có vú, MSH gây tăng sắc tố da một cách có ý nghĩa sau 24 giờ dùng thuốc. Các tế bào sắc tố ở các động vật này nhạy cảm duy nhất với α - MSH. Vì chúng có các thụ cảm với α - MSH trên màng tế bào, từ đó kích thích các men adenylyl cyclase, làm tăng quá trình tổng hợp AMP vòng trong tế bào. Tám giờ sau khi dùng MSH, hoạt động của tyrosin tăng và 16 giờ sau... melanin được tổng hợp tăng lên. Những phát hiện gần đây gợi ý rằng,AMP vòng là chất trung gian trong quá trình tác dụng của MSH. Bằng chứng này được chứng minh bởi thực tế tăng AMP vòng ngay sau khi dùng MSH. Melasma hay "mặt nạ ở người có thai" gặp ở phụ nữ có mang, hoặc uống thuốc tránh thai và có thể ở một vài người bình thường. Bệnh biểu hiện do sự tăng sắc tố màu nâu ở thường bì (nếu cả ở trung bì thì có màu xám). Vị trí ở trán, cằm, môi trên và 2 má. Ở những bệnh nhân này, lượng MSH bình thường trong máu. Tăng sắc tố kiểu này cũng có thể gặp ở người uống phenytoin hay mesantoin. Điều trị bằng bôi các thuốc làm mất sắc tố kết hợp với che chắn có tác dụng ở 50% bệnh nhân.

### **YẾU TỐ HÓA HỌC**

Tiếp xúc hay sử dụng nhiều hóa chất, đặc biệt là dầu chất có gốc phenol, có thể làm mất sắc tố da. Bởi hydroquinone làm giảm sắc tố tạm thời, vì vậy, thuốc này có thể dùng để điều trị melasma. Monobenzylether của hydroquinone có thể gây mất sắc tố kiểu bạch biến vĩnh viễn, thận chí cả ở những vùng xa nơi tiếp xúc với thuốc. Vì vậy, nó chỉ được sử dụng dùng để làm mất sắc tố của vùng da bình thường ở bệnh nhân bạch biến lan tỏa. Tăng sắc tố kiểu Addison có thể thấy ở bệnh nhân điều trị bằng busulfan, hoặc sau khi dùng cyclophosphamide và mì tac nito. Những hóa chất hóa trị 3 như arsen có thể gây tăng sắc tố kiểu Addison lan tỏa, hay những

dám giảm **sắc tố** rõ rệt và những điểm dày sừng lồng bàn tay, bàn chân. Những đám tổn thương xanh xám không phải nhiễm sắc tố xuất hiện khi dùng chlorpromazine, minocycline và amiodarone với liều cao trong một thời gian dài.

### YẾU TỐ LÝ HỌC

Chấn thương cơ học, hay bóng do nòng, do tia UV, tia  $\alpha$ , tia  $\beta$ ,  $\gamma$ ... có thể làm tăng hoặc giảm sắc tố da. Tác dụng của những yếu tố lý học đối với sắc tố da được quyết định bởi cường độ, thời gian tiếp xúc và nó chỉ giới hạn ở chỗ tổn thương. Sự giảm sắc tố là do kết quả sự phá hủy các tế bào sắc tố.

### YẾU TỐ VIÊM VÀ NHỄM KHUẨN

Các quá trình sinh sôi ở thượng bì có thể liên quan đến rối loạn sắc tố tại chỗ da bị bệnh. Đó là sự tăng sắc tố sau viêm (màu xanh xám, màu nâu hay phổi hợp) và sự giảm sắc tố sau bệnh lupus ban đỏ, chàm, vẩy nến, lichen phẳng, dị ứng thuốc, pemphigus, hay bệnh do virus... Thông thường sự tăng sắc tố này tự nhiên biến mất trong một vài tháng. Tăng sắc tố ở trung bì thường mờ chậm hơn. Những quầng sáng quanh tổn thương vảy nến là kết quả cả sự tổng hợp không bình thường prostaglandin, chứ không phải là do rối loạn chuyển hóa melanin.

**Langerhans.** Là một dát trắng thay đổi màu sắc, có vảy, giật lẹt nổ, tập trung ở ngực, mặt, bệnh hay gặp ở người trẻ tuổi và do pityrosporum orbiculare gây nên. Loại nấm này chúa men tạo acid azelaic, là một độc tố đối với tế bào sắc tố, vì vậy, làm giảm sắc tố. Dưới tác động của ánh sáng mặt trời sắc tố da sẽ hồi phục sau khi điều trị thích hợp bằng kháng sinh chống nấm.

**Phongずđể cá (T) và để u (L).** Có những mảng hoặc sần mẩn sắc tố và te. Khác với bạch biến, nó hơi trắng, bờ rõ trong phong cù và không rõ trong phong u.

### CÁC U Ở DA

Rối loạn sắc tố melanin thường hiếm gặp trong các bệnh u da. Giảm sắc tố có thể thấy ở quanh các nốt ruồi lành tính, hay xung quanh các u sắc tố ác tính (nguyên phát hay di căn). Những dát trắng giống bạch biến cũng có thể thấy ở vùng xá các u sắc tố. Trong leukoderma acquisitum centrifugum (LAC) có dát trắng bao xung quanh một dát đen ở giữa, LAC hay gặp nhất xung quanh nốt ruồi

nero cellular. Những thương tổn như vậy gặp ở những người bình thường, nhưng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị u sắc tố (tiền phát hay di căn). Quầng giảm sắc tố xung quanh u ác tính thường lệch tâm, nhưng tròn đều xung quanh thương tổn lành tính. Mycosis fungoides là bệnh u tế bào lympho T ở da, có thể thấy các dát mờ sắc tố kiểu bạch biến. Các thương tổn khác như u mảng, xuất hiện sau nhiều năm. Hội chứng Vogt - Koyanagi - Harada đã được báo cáo là xuất hiện sau điều trị u sắc tố bằng BCG. Trong giai đoạn cuối của u sắc tố ác tính, có thể xuất hiện các tổn thương tăng sắc tố màu xanh và dẫn chất liên hợp của 5 - 6 dihydroxyindol bài tiết rất nhiều trong nước tiểu. Trong quá trình chuyển hóa từ tyrosine thành melanin (hình 51-3) chất này có thể được oxy hóa thành melanin mà không cần men tyrosinase. Vì vậy melanin có thể được tổng hợp bất kỳ ở đâu, nếu ở đó có phản ứng oxy hóa xảy ra. Sự tăng sắc tố đèn lan tỏa có thể thấy trong màng bụng, gan, tim và cả da ở các bệnh nhân u sắc tố ác tính giai đoạn cuối. Sắc tố màu nâu trong các tế bào thực bào ở da xuất hiện thành màu xanh, vì có hiện tượng ánh sáng Tyndall rải rác.

**Bệnh gai đen (Acanthosis nigricans).** Đặc trưng bởi các dát màu nâu, mịn như nhung. Vị trí thường ở nách và có thể ở những vùng khác. Bệnh thường kết hợp với ung thư biểu mô, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến ở đường tiêu hóa. Acanthosis nigricans có thể bẩm sinh hoặc lành tính và kết hợp với đái tháo đường, bệnh Cushing, bệnh Addison, u tuyến yên và các rối loạn khác.

**Mày đay sắc tố.** Đặc trưng bởi nhiều dát, sẩn hình tròn hay hình bầu dục, màu vàng nâu tối nâu đỏ. Sắc tố ở thường bị tăng do tập trung quá mức các tế bào bón. Chà sát mạnh lên thương tổn sẽ tạo thành những mảng mày đay (đầu hiệu Darier). Ở trẻ em tổn thương da có thể xuất hiện sớm và mất một cách tự nhiên trong vòng vài năm. Bệnh lành tính, nhưng triệu chứng rầm rộ: mày đay xảy ra ở 30% bệnh nhân, dưới 15% có nôn, ngất xỉu hay sốc. Những triệu chứng này được giải thích là do giải phóng histamin quá nhiều từ tế bào bón và thường có tăng bài tiết histamin tự do và chuyển hóa trong nước tiểu. Còn mức độ 5-hydroxyindol acetic acid thì bình thường. Điều trị bằng kháng histamin ít có giá trị. Các tế bào bón thâm nhiễm lan tỏa ở gan, lách, đường tiêu hóa. Còn xương thì rất ít. Bệnh bạch cầu dòng tế bào bón đôi khi có thể gặp.

## NHỮNG NGUYỄN NHÂN KHÔNG BIẾT

Tăng sắc tố mèo nâu lan tỏa trong bệnh Addison có thể kết hợp với nốt cứng bì lan tỏa ở giai đoạn sớm. Ở bệnh nhân giảm chức năng gan mạn tính, đặc biệt là nốt gan do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, tăng sắc tố lan tỏa cũng có thể gặp. Có thể tăng sắc tố của cả hai loại trên đều chưa biết. Lượng MSH không tăng trong máu. Hội chứng Cronkhite - Canada là sự phối hợp các đát màu nâu giống nốt ruồi mắc phai với các polip ở đường tiêu hóa, từ dạ dày đến trực tràng. Ở chảy, sút cân và đau bụng thường xảy ra trước những biến đổi sắc tố một vài tháng. Các đát trắng và đát thâm quanh nang lông gặp trong bệnh xơ cứng bì. Đát giảm sắc tố có thể thấy ở một số ít bệnh nhân bị bệnh sarcoid. Những đát này hơi trắng, bờ không rõ và có thể xuất hiện trên các u da, đặc biệt ở tay chân, đôi khi ở thân mình.

## 52. TÍNH CẢM QUANG VÀ CÁC PHẢN ỨNG KHÁC CỦA DA ĐỐI VỚI ÁNH SÁNG

Ánh sáng mặt trời có một vai trò quan trọng đặc biệt trong đời sống con người. Nó duy trì nhiệt độ của trái đất, nó tác động đến sức khỏe chúng ta. Các cơ quan như da, mắt, các mạch máu, và một số tuyến nội tiết đều đáp ứng với các tia bức xạ trong phổ điện tử của ánh sáng mặt trời. Quá trình tổng hợp vitamin D từ tiền tố sterol trên da nhờ tia cực tím đã được xác nhận rõ rệt trong điều trị bệnh coi xương. Một số nhịp sinh học hàng ngày của chúng ta cũng phụ thuộc vào chu trình của ánh sáng mặt trời. Tuy nhiên, các tia bức xạ mặt trời cũng có thể gây tác hại cho da, phá hủy các tế bào sống. Chúng có thể gây cháy nắng, phá hủy acid nhân AND, gây ung thư da, nhăn da, lão hóa da, viêm mắt và có thể đục thủy tinh thể. Trong thập kỷ vừa qua, một số vấn đề về phản ứng da đối với ánh sáng đã được nghiên cứu, xác định lại, cụ thể:

1. Nỗi ám ảnh của con người đối với vấn đề tắm nắng gây lão hóa da (thoái hóa mô da) do ánh nắng).
2. Các tài liệu chỉ ra rằng, ánh sáng mặt trời có thể gây ung thư tế bào gai, tế bào dày, thậm chí cả tế bào sắc tố ở vùng da hổ.

3. Các thuốc sử dụng rộng rãi như phenothiazin, thiiazid, các sulfamid lối tiêu, các kháng sinh sẽ làm thay đổi các đáp ứng của da đối với ánh nắng, gây các phản ứng cảm quang có hại cho da.

4. Cũng có nhiều bằng chứng cho rằng, ánh nắng gây nhiều phản ứng cảm quang có hại cho một số bệnh nhân bị bệnh porphyrin da, đặc biệt là những bệnh nhân thuộc loại erythropoietic protoporphyrin.

5. Các tiến bộ về quang được và quang hóa trị liệu dựa trên những thành tựu gần đây về quan sinh vật học ở mức độ phân tử, cũng như những khả năng của các hệ thống bức xạ tia cực tím với cường độ cao, để cho phép các nhà nghiên cứu và các nhà làm sáng sử dụng tia cực tím, ánh sáng nhìn thấy (phối hợp hay không phối hợp với dùng thuốc toàn thân) để điều trị có kết quả các bệnh như vẩy nến, viêm da dạng do ánh nắng, xùi dạng nấm, lichen phẳng, bạch biến, ngứa do tăng ure... Ánh sáng nhìn thấy còn được sử dụng để điều trị có hiệu quả chung vùng da sinh lý ở trẻ sơ sinh. Tia laser cũng được sử dụng rộng rãi để điều trị các u mèo, giãn mạch và một số bệnh mạch máu khác.

6. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tia cực tím ánh hướng tới chức năng và khả năng sống của hệ thống tế bào miễn dịch. Nó có thể làm thay đổi các đáp ứng bình thường hay không bình thường tại chỗ tiếp xúc, hay cả những vùng không tiếp xúc với ánh nắng.

Có khoảng trên 25 loại rối loạn ở người do ánh nắng gây nên, từ thoái hóa, ung thư cho tới những biến đổi không bình thường có liên quan tới các phản ứng với ánh nắng được kích thích bởi các hóa chất. Các phản ứng bất thường được trình bày trong bảng 52-1.

Chương này sẽ đề cập tới các vấn đề:

1. Những biến đổi thông thường hay gặp như cháy nắng, thoái hóa, ung thư da (tế bào dày, tế bào gai, tế bào sắc tố, dày sừng) và các rối loạn kinh điển khác của da do ánh nắng.
2. Sự cảm quang của da có liên quan đến một số thuốc và các chất porphyrin ở các bệnh nhân bị bệnh porphyrin da (tất cả các thể, trừ porphyrin cấp tính đơn).
3. Các hình thái tư phát của các bệnh da do ánh nắng.
4. Quang hóa trị liệu.

### 5. Đề phòng các tai biến do ánh sáng.

Đơn vị của độ dài bước sóng thường được sử dụng là nanomet ( $1\text{nm} = 10^{-9}\text{m} = 10\text{\AA}$ ). Ngoài bức xạ của ánh sáng mặt trời còn phải kể đến cả sóng điện, sóng radio, tia hồng ngoại, tia cực tím, tia X, tia gamma. Tia có bước sóng ngắn nhất có thể xuyên qua khí quyển đến bề mặt trái đất là tia có độ dài 286 - 290nm. Các tia có bước sóng nhỏ hơn 286nm bị tầng ozon của khí quyển hấp thụ. Trong ánh sáng mặt trời, tia cực tím có độ dài bước sóng là 290 - 400nm, tia nhìn thấy bằng 400 - 760nm và tia hồng ngoại lớn hơn 760 nm.

Các tia có độ dài bước sóng 290 - 760nm có thể ảnh hưởng tới da. Tuy nhiên bức xạ hồng ngoại (1,5 - 1000μm) có thể gây bỏng da và tăng các phản ứng sinh học, quang hóa, được khởi phát bởi tia cực tím và tia nhìn thấy. Để ứng dụng, tia cực tím thường được chia làm 3 dải: UV - A (320 - 400nm hay tia có bước sóng dài), UV - B (290 - 320nm hay các tia gây bỏng) và UV - C (ngắn hơn 290nm, hay tia tiet khuẩn).

Số lượng loại tia bức xạ của ánh sáng mặt trời đặc biệt là tia từ ngoài, có thể tối đa được bề mặt trái đất vào bất cứ lúc nào, chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau như vĩ độ, thời gian trong ngày, mùa, độ cao, tình trạng khí quyển, mây, độ ẩm, độ dày của tầng ozon, độ cao của mặt trời.

Năng lượng của bức xạ mặt trời bao gồm:

50% là tia nhìn thấy (ánh sáng trắng bằng 400 - 760nm).

44% là tia hồng ngoại.

6% là tia cực tím. Chỉ có 3% tia cực tím (chủ yếu ở độ dài 290 - 360nm) có thể làm bỏng da, ung thư da.

Hấp thu năng lượng các tia thay đổi tùy theo độ dài bước sóng và các vùng khác nhau của da.

Các tia có bước sóng 285nm, phần lớn bị lớp sừng hấp thu. Còn các tia gây cháy da (290 - 325nm) bị hấp thu bởi lớp thường bì.

Khoảng 5 - 15% bức xạ tia cực tím xuyên tới trung bì nông. Độ xuyên sâu của tia này phụ thuộc vào mức độ sắc tố melanin trong da. Các tia có bước sóng dài (320 - 760nm) xuyên tới lớp sâu của trung bì.

Sự truyền năng lượng của các tia qua da phụ thuộc vào độ dày thường bì, đậm độ nước ở da, nồng độ

các chất hấp thụ như melanin, protein, acid nhân, hemoglobin, số lượng và cách phân bố các mạch máu, các hạt sắc tố.

Ở những người da trắng, thường bị hấp thụ khoảng 85 - 90% các tia có bước sóng 290 - 315nm, và chỉ có 5 - 15% có thể xuyên xuống trung bì.

Còn ở người da đen mức độ hấp thụ bức xạ trên của thường bì cao hơn: 90 - 95%. Khoảng 20 - 70% bức xạ tia cực tím (320 - 400nm) cùng tia nhìn thấy (400 - 760nm) có thể truyền qua thường bì.

Những người da trắng bị mất sắc tố melanin ở thường bì mức độ xuyên tảo trung bì của các tia bức xạ thấp và khác nhau: 2 - 5% (250nm), 12 - 15% (260nm) và 50% (360nm).

Lưu lượng máu ở da vào khoảng 500ml/phút. Như vậy, cứ 11 phút thì có một lượng máu tương đương với toàn bộ khối lượng máu của một người tuần hoàn qua da. Điều này nói lên rằng, khi tia cực tím xuyên qua da nó sẽ ảnh hưởng tới các tế bào lympho và nếu sự tác động của các tia này lên da quá 90 phút thì sẽ làm thường tồn đền phần lớn các tế bào chuyên trong các mao mạch.

Hiện nay người ta cũng biết được rằng, tia cực tím có thể diệt các tế bào da như. Các tế bào này rất nhạy cảm với UV-C (290nm). Còn đối với các tia UV-B và UV-A chúng ít bị ảnh hưởng hơn (tỷ lệ =  $10^4 : 10 : 1$ ).

Các tác động của tia cực tím làm thay đổi chức năng miễn dịch bình thường có liên quan tới sinh bệnh học của ung thư da do ánh sáng ở chuột thực nghiệm. Người ta chưa hiểu hết được ý nghĩa của những biến đổi miễn dịch do tia cực tím gây ra. Nhưng có thể những thay đổi này đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư da do ánh sáng, lupus đỏ và một vài loại rối loạn cảm quang khác. Sự thay đổi chức năng của các tế bào lympho và đáp ứng miễn dịch có thể giải thích được hiệu quả trong quang hóa trị liệu một số bệnh da. Tác hại nhất của tia cực tím là làm chết tế bào. Ngoài ra chúng có thể gây ra đột biến gen, ung thư hóa, cảm trễ hoặc ức chế sinh tổng hợp ADN, ARN, protein, và ảnh hưởng tới chức năng miễn dịch của cơ thể.

Đột biến gen và gây ung thư hình như thông qua tác dụng của UV-B đối với ADN.

Tác hại hay gặp nhất là cháy nắng, rám nắng, hay tăng sắc tố da và tổng hợp vitamin D. Đây sưng, lão hóa da cũng đều do UV-B gây nên. Các tia có

bước sóng dài xuyên qua da sâu hơn và với một số lượng lớn, song chúng ít gây biến đổi cho da so với tia cực tím. Tia UV-A gây đỏ da, thoái biến da 800 - 1000 lần ít hơn so với tia UV-B.

Tuy nhiên, các hóa chất, thuốc, porphyrin có thể làm tăng khả năng ảnh hưởng tới da của các tia có bước sóng dài, dù với một liều lượng rất nhỏ.

Việc bảo vệ da khỏi các tác động của ánh nắng là một vấn đề đang được nghiên cứu. Rất nhiều phương pháp đã được đưa ra để áp dụng để phòng cháy nắng, ung thư da, lão hóa da cũng như các biến đổi khác của da do ánh nắng.

## CHÁY NẮNG VÀ RÁM NẮNG

### BIỂU HIỆN LÂM SÀNG ĐỎ DA HOẶC PHẢN ỨNG CHÁY DA

Đỏ da chủ yếu do bức xạ của tia có bước sóng 290 - 320nm gây ra (tia có độ dài 300 - 307nm tác hại nhiều nhất). Tia cực tím nhân tạo gây đỏ da ở bước sóng 297 - 254nm. Trong khi đó bức xạ có bước sóng lớn hơn 320nm (320 - 760nm) không gây đỏ da. Tuy nhiên, nếu phơi nắng lâu (1,5 - 2 giờ) vào lúc giữa trưa hè (ở vùng vĩ độ bắc), các tia có bước sóng 320 - 400nm có thể gây cháy nắng ở mức độ nhẹ.

Người ta xác định liều đỏ da tối thiểu (MED) là liều lượng thấp nhất của tia cực tím gây đỏ da đã nhận biết kéo dài trong 24 giờ sau khi chiếu trả UV-A hoặc UV-B. Những người da trắng MED của UV-B xấp xỉ  $20 - 50 \text{ mJ/cm}^2$  (tương đương với 12 - 15 phút ở vùng vĩ độ bắc trong tháng 6, tháng 7). Liều lượng UV-B lớn gấp 3, 6, 9 lần MED sẽ làm cho phản ứng xảy ra nhanh và mạnh hơn; đỏ da rõ rệt, phủ nề, thậm chí có thể có bọng nước. Nếu tổng liều lớn hơn nữa, da sẽ và triệu chứng toàn thân như sốt có thể xuất hiện. MED của UV-A (320 - 400nm) xấp xỉ khoảng  $25 - 100 \text{ J/cm}^2$  hoặc 800 - 1000 lần lớn hơn MED của UV-B.

Cháy nắng, rám nắng và bong vảy thường gặp ở hầu hết những người có nước da tương đối trắng. Mỗi người có đáp ứng khác nhau đối với cháy nắng và rám nắng. Tiền sử cá nhân về cháy nắng (đỏ hay khó bị, mức độ nặng hay vừa phải), bong vảy da và khả năng bị rám nắng (nhẹ, vừa, nặng) có tác dụng lớn để phân chia tất cả các chủng tộc thành 6 nhóm dựa theo mức độ phản ứng của da đối với ánh nắng (Bảng 52-2). Phản ứng cháy nắng là một quá trình

viêm rất phức tạp. Hình ảnh tổ chức học bao gồm sự xuất hiện các tế bào dị ứng (nhân đồng đặc), xốp bào, tế bào keratin chứa các không bào và hiện tượng phù nề. Ở trung bì, có hiện tượng thâm nhiễm viêm (chủ yếu là các tế bào lympho), tế bào nội mô bị phù nề, thoát mạch (các hồng cầu). Quá trình nặng nhẹ của phản ứng phụ thuộc vào liều lượng tiếp xúc, độ dài bước sóng và sắc tố da. Những người da ít sắc tố (tóc đỏ, nhiều tàn nhang, như người Áilen, Scotland) thường hay bị cháy nắng hơn những người da có nhiều sắc tố, những người này hay bị rám nắng. Bản chất của chất màu hấp thu năng lượng ánh nắng gây phản ứng quang hóa đầu tiên chưa biết một cách rõ rệt, mặc dù có nhiều bằng chứng gọi ý rằng, acid nhén (ADN) là nơi hấp thu đầu tiên các tia có bước sóng 290 - 320nm. Hiện tượng giãn mạch trong cháy nắng hình như là do sự hoạt hóa và giải phóng một hoặc nhiều chất hóa học trung gian (prostaglandins, kinins, serotonin, histamin).

Có nhiều ý kiến tương đối thống nhất về vai trò của prostaglandins (PG) và các dẫn xuất có liên quan của acid arachidonic như các chất hóa học trung gian trong phản ứng đỏ da muộn do tia UV-B gây ra. Prostaglandins, loại PGE và PGF có trọng lượng phân tử thấp và cấu trúc acid béo bị oxy hóa được tổng hợp bởi các tiểu thể men có trong tất cả các tế bào của động vật có vú (PG synthase, lipoxygenase và cyclooxygenase). Trong nhiều loại phản ứng viêm da khác nhau, bao gồm cả phản ứng cháy nắng do tia cực tím, nồng độ prostaglandins (hóa PGE) tăng cao. Indomethacin, một chất chống viêm không thuộc loại steroid khi được sử dụng hoặc tiêm trong da có thể làm giảm phản ứng cháy nắng muộn do tia UV-B gây ra. Người ta biết rằng, chất này ức chế tổng hợp PG, vì vậy, vai trò của PG trong phản ứng đỏ da muộn như một chất hóa học trung gian càng có thể được công nhận. Một điều chú ý là nồng độ PG tăng cao ở vùng tiếp xúc với liều đỏ da của bức xạ tia cực tím (UV-C). Tuy nhiên, phản ứng miễn dịch ánh nắng do PUVA (psoralen + UV-A) hình như không làm cho PG tăng và indomethacin bôi tại chỗ hoặc tiêm trong da không làm giảm được cường độ của phản ứng đỏ da. Điều này gọi ý rằng, cơ chế của phản ứng này không thông qua chất PG. Còn các chất hóa học trung gian khác bao gồm cả histamin cũng được biết là có liên quan tới phản ứng đỏ da muộn do UV-B. Bức xạ tia cực tím cũng

có thể ảnh hưởng trực tiếp đến các mao mạch, tiểu tĩnh mạch và tiểu động mạch ở lớp trung bì nông. Sự tạo thành các loại oxy phản ứng như singlet oxygen, peroxid, superoxide anions hoặc các gốc tự do hình như đóng một vai trò quan trọng trong việc làm tổn thương màng tế bào và màng lysozom. Ở những người da sáng, các tia có bước sóng từ 290 - 320nm làm tổn thương các gốc tự do.

**Bảng 52-1. Các bệnh do ánh nắng hoặc trầm trọng thêm do ánh nắng**

I- Do ánh nắng đơn thuần:

A- Di truyền: tàn nhang

B- Mắc phái:

- Tổn thương da cấp tính do ánh nắng (cháy nắng)
- Thoái hóa tổ chức liên kết
- Giãn mạch
- Dày sừng và nốt ruồi sẹo do ánh nắng
- Ung thư tế bào dây
- Ung thư tế bào gai
- Ung thư tế bào sắc tố
- Viem da da dạng do ánh nắng
- Mày đay do ánh nắng
- U dụng tế bào lưỡi do quang hóa

II- Do ánh nắng phối hợp với các chất ngoại sinh.

A- Hóa chất hoặc thuốc:

- Nhiễm độc ánh nắng
- Viem da do ánh nắng - thực vật
- Lupus đỏ (phối hợp với hydralazine, procainamide)

B- Hóa chất và các chất miễn dịch: dị ứng ánh nắng

III- Do ánh nắng phối hợp với chất chuyển hóa:

A- Porphyrin

B- Porphyria da chàm phối hợp với benzochlorobenzen, estrogen, cồn

IV- Do ánh nắng phối hợp với các bệnh cơ tử trước:

A- Di truyền:

- Khô da sắc tố
- Bạch tạng da - mắt
- Bạch biến

4- Hội chứng Hartnup

B- Dinh dưỡng và chuyển hóa:

1- Pellagra

2- U dụng carcinom ác tính

C- Virus: herpes đơn

D- Không rõ: Lupus đỏ (kinh điển, hệ thống)

**Bảng 52-2. Phân chia các loại da phản ứng với ánh nắng (\*)**

Loại da	Tình trạng cháy nắng và rám nắng
I	Hay bị cháy nắng, không bao giờ rám nắng, thường bóng da
II	Hay bị cháy nắng, rám nắng nhẹ
III	Hay bị cháy nắng, rám nắng ở mức độ trung bình (những người da trắng và phái)
IV	Thỉnh thoảng có bị cháy nắng nhưng mức độ nhẹ Hay bị rám nắng
V	Hết sức bị cháy nắng, dễ bị rám nắng (những người da黝)
VI	Không bao giờ bị cháy nắng. Rám nắng lan tỏa (những người da đen)

(\*) Sau khi phơi nắng mùa hè lần đầu khoảng 45 phút (J Am MED)

**Tăng sắc tố hay rám nắng**

Rám nắng (tăng nhiễm sắc tố) do tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, bao gồm hai quá trình quang sinh học riêng biệt. Thứ nhất là quá trình *thêm da sắc tố* (IPD) hay quá trình thêm da tăng nhiễm sắc tố ở thượng bì do các tia có bước sóng từ 320 đến 720nm gây nên. Quá trình thứ hai là sự tạo melanin hay phản ứng rám nắng chậm. Đây là một quá trình phức tạp, bao gồm phản ứng đốt da (cháy nắng), thường xuất hiện sau 3 đến 4 ngày do hình thành sắc tố mới. Phản ứng thêm da tức thì cần phải có oxy và do oxy hóa melanin qua việc tạo nên các gốc tự do dạng semiquinone trong phân tử melanin polymer. Sự vận chuyển melanosome từ tế bào sắc tố và sự phân phối lại các melanosome đã có trong các tế bào sừng cũng có thể xảy ra trong phản ứng này.

Sự tạo melanin bao gồm (1) tăng số lượng các tế

bào sắc tố hoạt động do tăng sinh các tế bào này, và hoạt hóa các tế bào sắc tố không hoạt động; (2) tăng các tua của các tế bào sắc tố (3), tăng số lượng melanosome trong khi tăng sinh các tế bào sắc tố, (4) tăng hoạt động men tyrosinase và (5) tăng vận chuyển melanosome từ tế bào sắc tố tới các tế bào sừng. Tuy nhiên mức độ nhiễm sắc tố do tiếp xúc với bức xạ mặt trời ở từng người là do yếu tố di truyền quyết định trước. Những người da trắng dễ bị cháy nắng nhưng không bị hay ít bị rám nắng (da loại I và II), không được tiếp xúc lại với ánh nắng, dù với một liều rất nhỏ, mà liều này có thể gây rám nắng cho những người có yếu tố di truyền với hiện tượng này.

Phản ứng rám nắng muộn hình như có tác dụng bảo vệ da trong những lần phơi nắng tiếp theo.

#### NHỮNG THAY ĐỔI Ở MỨC ĐỘ TẾ BÀO VÀ PHÂN TỬ

**Sự tăng sản:** Trong vòng 72 giờ sau khi phơi nắng, số lượng các tế bào thương bì tăng với mức độ hoạt động phân bào rất cao. Tỷ lệ tăng sinh tế bào giảm sau 7 đến 10 ngày, và độ dày thương bì dần dần trở lại bình thường 30 đến 60 ngày sau. Trong trường hợp tăng sản do tia UV, hoạt động của men sinh tổng hợp polyamin, ornithine decarboxylase (ODC) và *s*-adenosyl methionine decarboxylase tăng tại vùng da có bức xạ của tia UV-B làm tăng putrescine và spermidine. PVA và UV-C cũng làm tăng hoạt động ODC ở thương bì, phản ánh được vai trò quan trọng của polyamin trong phát triển và tăng sinh tế bào.

#### Những thay đổi của ADN và ARN

Tia UV có bước sóng từ 290 đến 320nm gây cháy nắng làm tổn hại ADN có thể gây đột biến hoặc gây chết tế bào. Dưới tác dụng của ánh nắng, ADN ở thương bì biến đổi tạo ra pyrimidin kép (thymine kép). Chúng là loại cyclobutan và được hình thành giữa các nền pyrimidin kẽm nhau. Màng tế bào, DNA, RNA, protein và các phân tử khác có thể thay đổi. Sự tổng hợp ADN, RNA và protein có thể bị ức chế tạm thời ngay sau khi chiếu bức xạ. Quá trình tổng hợp mới lại diễn ra sau 24 giờ và đạt mức độ cao sau 60 đến 70 giờ.

**Phân bào:** Úc chế phân bào ở thương bì và làm chậm quá trình phát triển tế bào cơ bản xảy ra 1 giờ sau chiếu bức xạ. Chu kỳ phát triển của tế bào ở thương bì bị gián đoạn ở giai đoạn S trong quá trình tổng hợp ADN. Sự ức chế phân bào có thể

xảy ra từ 7 đến 24 giờ. Sau đó có sự tăng phân bào và chu trình phát triển của tế bào dày đạt đến mức độ cao từ 48 đến 72 giờ cùng với giai đoạn G<sub>2</sub>, trong pha trước hoặc cả hai pha. Sự tăng hoạt động phân bào kết hợp với tăng sản có thể kéo dài từ 30 đến 60 ngày. Sự tăng sản này hình như là do sự phối hợp giữa chất ức chế phân bào ở thương bì (chalone) và sự kích thích phát triển tế bào do hoạt động của AMP và GMP.

**Tăng hợp vitamin D:** Từ lâu người ta đã biết da là nơi tổng hợp vitamin D dưới tác dụng của ánh nắng mặt trời. Phổ hoạt động (290 - 320nm) và cơ chế quang hóa của tổng hợp vitamin D<sub>3</sub> gần đây đã được làm sáng tỏ và được mô tả trong chương 274.

#### UNG THƯ DA DO ÁNH NẮNG

Ung thư da và ung thư da liên quan đến ánh nắng (chủ yếu là tia UV-B) bao gồm dày sừng do quang hóa, ung thư tế bào dày, ung thư tế bào gai và u gai sừng. Một số công trình nghiên cứu đã xác định rằng, ung thư da hay gặp ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Do vậy, thường ở đầu và bàn tay hay tập trung ở mũi, má, mi mắt và mặt sau bàn tay. Ở những người da trắng dễ bị cháy nắng, ung thư da hầu hết xảy ra ở những vùng da hở ở mặt, đầu, cổ, cổ tay và bàn tay. Song những người da đen có sự chống lại một cách đáng kể sự phát triển ung thư da. Điều này thấy rõ ở những người Đông Á, người Áo gốc Mỹ, người Châu Á. Ung thư da ở vùng da hở hay gặp ở những người làm việc ngoài trời, những người da trắng vùng Châu Úc, Nam Phi và phía Nam nước Mỹ. Phổ ánh nắng gây ung thư tương tự như phổ ánh sáng gây cháy da.

Một vài nghiên cứu dựa trên sự phân bố dân số ở nước Mỹ, Úc và Ailen đã nhấn mạnh rằng, ung thư da phát triển dễ dàng và thường xuyên hơn ở những người da trắng bị tàn nhang, những người dễ bị cháy nắng mà không bị rám nắng, và hầu hết những người người gốc miền Celtic (da thuộc loại I và II) theo báo cáo, Úc là nơi có tỷ lệ ung thư da cao nhất thế giới. Ở đây có số lượng lớn dân số người gốc từ khối liên hiệp Anh, với khoảng 25% từ miền Celtic (như: Ailen, Scotland và Welsh). Nói chung ở 3 nước này, tỷ lệ ung thư da cao không cần xứng. Những người da đen và những người dễ bị rám nắng (da loại IV đến loại VI), ít bị ung thư da hơn. Còn người

da trắng ở vùng da bỏ tiếp xúc với ánh nắng kéo dài, xuất hiện những tổn thương dày sừng nhỏ, được coi là *dày tăng do ánh nắng*. Tổn thương này có thể biến thành ung thư tế bào gai hay tế bào dày và có thể xuất hiện sớm ngay ở tuổi 30. Ở những người nhạy cảm có thể xuất hiện nhiều tổn thương và có thể nhận biết nhanh bằng cách dùng 5-fluorouracil tại chỗ.

Nhiều loại ung thư da phát triển ở những người bị *khô da sắc tố*, một bệnh di truyền gen lặn. Bệnh hiếm gặp này là một vấn đề trong bức xạ mặt trời và ung thư da. Bệnh nhân bị bệnh này dễ bị các u ác tính của da vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Nhiều biểu hiện đặc trưng là teo da, giãn mạch, dát tăng sắc tố, dày sừng và loét. Tất cả thường tồn đều xuất hiện ở vùng da hở. Trong vài năm đầu của cuộc đời ung thư tế bào dày, ung thư tế bào gai, sarcom và ung thư tế bào sắc tố xuất hiện. Sự thiếu hụt enzym do di truyền (ít nhất là thiếu hụt một phần) dẫn tới tiềm năng dễ ung thư hóa ở người bệnh nhân bị bệnh này, ngoài ta thấy chúng không có khả năng giải phóng ra phân tử thymine kép từ ADN và hậu quả là giảm khả năng sửa chữa các phân tử ADN bị hủy hoại bởi tia UV. Khô da sắc tố là một bệnh đáng chú ý nhất. Bệnh này có sự thiếu hụt quá trình sửa chữa liên quan đến việc mất các nhí trung phân tử do tia UV gây nên trong quá trình tổng hợp và tái tạo những đoạn mới của ADN. Sự thiếu hụt các enzym này có thể là kết quả của tỷ lệ đột biến cao của tế bào dưới tác dụng của ánh nắng, cuối cùng gây ung thư. Thực tế, sự đột biến này phần lớn là kết quả của nhiều sai sót trong quá trình sửa chữa phân tử ADN bị hủy hoại do ánh sáng, và tia cực tím được coi là yếu tố gây đột biến. Điều này gợi ý rằng, bước đầu tiên dẫn tới ung thư da do tia UV có thể là kết quả của những sai sót trong quá trình sửa chữa và sao chép các ADN bị hư hỏng (xem chương 51 phần bàn luận về ánh sáng mặt trời và u sắc tố).

## THOÁI HÓA DA DO ÁNH NẮNG (BỆNH DA DO ÁNH NẮNG)

Sự thoái hóa của da (nhân da, giãn mạch, dày sừng) thường thấy ở những người da trắng sống trong vùng có nhiều tia UVR (như vùng Đông Nam nước Mỹ, Úc và Nam Phi). Thuật ngữ *thoái hóa da do ánh nắng* chỉ một nhóm những thay đổi ở vùng da bỏ dưới tác động của ánh nắng như nhân da, teo da,

dát tăng và giảm sắc tố, giãn mạch, sẩn, mảng màu vàng và dày sừng. Tình trạng nhân da và dày như da thuộc hay gặp ở những người da sáng (ít sắc tố) hiếm khi bị rám nắng và hay tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Những thay đổi dễ thấy nhất và có tính chất đặc thù có thể là kết quả của biến đổi về sinh hóa và cấu trúc của tổ chức liên kết (sợi chun cũng như collagen). Những biến đổi thoái hóa đầu tiên là chảy nắng do các tia có bước sóng từ 290 đến 320nm và sau đó là do tác dụng của tia UVA (có bước sóng từ 320 đến 400nm), xâm nhập sâu xuống trung bì. Nhiệt (tia hồng ngoại) có thể làm tăng sự thoái hóa do ánh nắng.

Những tổn thương ở thường bị do tác dụng kéo dài của ánh nắng làm ngắn hay phẳng các nhú bì. Vì vậy lớp thường bị bị mỏng (giảm tế bào gai). Nhiều tế bào không bình thường sắp xếp lén xộn cũng xuất hiện. Đồng thời có quá trình thoái hóa tiến triển ở vùng nhú bì và dưới nhú bì. Những thay đổi khác bao gồm:

- (1) Giãn mạch máu
- (2) Ứ ứng acid mucopolysaccharid
- (3) Xuất hiện các tế bào xơ không bình thường
- (4) Mất collagen

(5) Thoái hóa tổ chức chun ("Bệnh tổ chức chun do quang hóa") và rối loạn sắp xếp tổ chức liên kết tạo thành những khối vô định hình. Trong vùng da tổn hại do ánh sáng, độ tập trung của các sợi chun có thể tăng, còn collagen lại giảm. Những biến đổi này hầu như không thể hồi phục được, nhưng có thể hạn chế tối mức tối thiểu bằng cách bôi các thuốc chắn nắng hàng ngày.

## NHIỄM ĐỘC VÀ DỊ ỨNG ÁNH NẮNG

Nhạy cảm với ánh nắng mặt trời là một vấn đề thường gặp trên lâm sàng. Tác dụng đơn thuần của ánh nắng liên tục hàng ngày có thể là yếu tố chủ yếu gây nên những biến đổi da (như tàn nhang, giãn mạch, nhân da, dày sừng, teo da, tăng và giảm sắc tố, ung thư da ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng). Ngoài những biến đổi man rã này ra, da cũng có thể trở nên tăng nhạy cảm với tia UVR và ánh sáng nhìn thấy. Bề mặt ngăn cách giữa cơ thể và môi trường xung quanh là da. Còn yếu tố hoá, lý ánh sáng tác động trực tiếp lên da là những yếu tố tham gia vào quá trình rối loạn do cảm quang.

## TÁC DỤNG PHỐI HỢP CỦA THUỐC VÀ CÁC HÓA CHẤT KHÁC VỚI ÁNH NẮNG

Một vài hóa chất và thuốc, chính bản thân nó không thể kích thích da và cũng không độc đối với da khi không có tác dụng của ánh nắng. Tuy nhiên, khi da bị "thách thức" bởi nồng độ thuốc chính xác cùng với ánh sáng có bước sóng thích hợp, thì các phản ứng bất lợi cho da có thể xảy ra.

*Nhạy cảm với ánh sáng* là một thuật ngữ chung để cập đến phản ứng không bình thường của da đối với kích thích của ánh sáng mặt trời. Các phản ứng cảm quang do thuốc hay hóa chất, về lâm sàng có thể được coi là một đáp ứng có hại của da do sự kết hợp của một phương thức điều trị nào đó phối hợp với UVR. Trong hầu hết các phản ứng cảm quang do thuốc hay hóa chất, tia có bước sóng kích thích phản ứng không phải là tia luôn luôn có bước sóng từ 320 đến 400nm. Những phản ứng có hại cho da có thể xảy ra ở một số người hoặc có uống một số thuốc hoặc có tiếp xúc với hóa chất nào đó (xem bảng 52-3 và 52-4). Những phản ứng này có thể là phản ứng cháy nổ cấp tính, bao gồm phổi, mắt, da, mعن nước, bong nước hay châm cấp hoặc phản ứng mày đay. Có thể có hiện tượng bong vảy, tăng hay giảm sắc tố. Những phản ứng có hại này được phân thành hai loại chính: nhiễm độc ánh nắng và dị ứng với ánh nắng.

*Nhiễm độc ánh nắng* là những phản ứng gây nên do tia UVR, không có sự tham gia hệ thống miễn dịch. Những phản ứng này thường xuất hiện hầu hết ở những người có dùng thuốc (bôi hay uống), và tiếp xúc với ánh nắng với một nồng lượng dày dặn và bước sóng thích hợp. Ánh nắng cùng với những tác nhân thuốc hoặc hóa chất gây nên phản ứng cháy nổ, có hoặc không có phù và đau. Phản ứng có thể xảy ra trong vòng từ 5 đến 18 giờ sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, và đạt đến mức độ mạnh nhất từ 36 đến 72 giờ. Hiện tượng tăng sắc tố và bong vảy có thể xảy ra. Phản ứng thường giới hạn ở vùng da hở. Nếu như nồng độ của thuốc hay hóa chất cao thì có thể xuất hiện mعن nước và bong nước. Những hóa chất thông thường gây phản ứng nhiễm độc ánh nắng là:

### 1. Thuốc nhuộm anthrquinon

2. Chlorothiazid
  3. Chlorpromazin, phenothiazin
  4. Hắc in chứa anthracen acridin, phenanthren v.v...
  5. Acid nalidixic
  6. Protriptylin
  7. Psoralen (methoxysoraleen và 4, 5, 8 trimethyl psoralen)
  8. Sulfonamid
  9. Tetracyclin (dexamethasone tetracyclin v.v...)
- (xem bảng 52-4). Một số phản ứng nhiễm độc ánh nắng đòi hỏi sự có mặt của oxy phân tử (như hematoporphyrin, một vài loại thuốc nhuộm). Những phản ứng phụ thuộc oxy được coi là phản ứng quang động học. Một khác, rất nhiều phản ứng nhiễm độc ánh nắng không cần có oxy (thí dụ phản ứng nhạy cảm ánh nắng với psoralen). Hầu hết các phản ứng được báo cáo là do tia UVA (320 đến 400nm). Tuy nhiên, một số phản ứng nhiễm độc ánh nắng có thể khởi đầu bằng các tia UVB (290 đến 320nm) cũng như ánh sáng nói chung phải được coi là một kết quả có hại do sự tăng phản ứng quang hóa đầu tiên và sau đó là đáp ứng viêm của da do kích thích của tia UVR. Da và các chất cảm quang hấp thụ năng lượng nhiệt có hại của tia mặt trời. Sự hấp thụ năng lượng này có thể gây hủy hoại tế bào một cách trực tiếp do tạo nên các mối liên kết đồng hoá trị của các phân tử nhạy cảm với pyrimidin (thymine) trong phân tử ADN. Mỗi liên kết này (sự hình thành những cyclobutan khép kín của chất nhạy cảm với ánh nắng như psoralen xen vào giữa 2 cặp base và tạo ra những phân tử khép kín có pyrimidin base trong ADN hay giữa các mối liên kết ngang của ADN ở thượng bộ. Hơn nữa, các phân tử nhạy cảm với ánh nắng có thể chuyển năng lượng hấp thụ và tạo nên các gốc tự do gây ra sự hủy hoại màng tế bào và các lysosom. Các phân tử cảm quang có thể làm xuất hiện một vài loại porphyrin (thí dụ như hematoporphyrin, protoporphyrin). Phản ứng nhiễm độc ánh nắng gây nên do thuốc có thể làm tổn hại ADN, ARN, lysosom, màng tế bào và các cơ quan khác. Một vài thuốc (chlorpromazin, benoxaprofen) có thể gây phản ứng theo cả hai cơ chế quang động học và quang dị ứng.

Bảng 52-3. Các chất cảm quang gây phản ứng da do tiếp xúc ở người

Tên các hóa chất	Tác dụng	Biểu hiện lâm sàng
Halogenated salicylanilides 3,3', 4', 5 - tetrachlorosalicylanilides 3,4',5 và 3,3'5- trichlorosalicylanilid 3,4',5 và 3,3'5 - tribromosalicylanilid 3,5 và 4, 5' - dibromosalicylanilid	Là những chất làm mất mùi, kim khuẩn, có trong xà phòng	Nhiễm độc, dị ứng ánh sáng, chảy nước, ngứa, phản ứng chéo cảm quang
Hexachlorophen Bithione hoặc bis (2 hydroxy - 3,5 - dichlorophenyl) sulfid	Diệt khuẩn	Nhiễm độc và dị ứng với ánh sáng
Fentichlor (2,2' - dihydroxy 5,5' - dichlorodiphenyl sulfid multifungin (bromochlorosalicylanilid) Jadit (4-chloro-2-hydroxybenzoic acid N-n-butyl-amid	Chống nấm	Nhiễm độc và dị ứng với ánh sáng
5- Flurouracil	Chống ung thư	
p-5- Aminobenzoic acid (PABA) và các este của PABA	Chim nắng	Dị ứng với ánh sáng
4,4' bis (3-phenylurido) - 2,2'-stibonedisulfonic acid hoặc blankophor	Tạo màu sáng huỳnh quang trong sợi, nylon, len	Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng
Cadmium sulfid	Chàm, trö	Đỏ da
Furocoumarines: psoralen, 8-methoxysoralen, 5-methoxysoralen, 4, 5', 8-trimethylpsoralen	Điều trị bạch biến. Tăng khả năng chịu đựng ánh nắng của da	Đỏ da mụn nước. Bong nốt, thâm da
Essential oils: dầu bergamot, dầu cây tuyệt trùng, dầu cam	Trang điểm	Nhiễm độc ánh nắng. Tăng sắc tố sau viêm
Các loại cây: umbelliferne, Rutaceae	Sử dụng trong điều chế nước hoa và chất mùi	Thâm da, mụn nước, bong nốt. Viêm da do ánh sáng và do các loại chất trong thực vật
6- Methylcoumarin Musk ambrette	Có trong mỹ phẩm	Dị ứng với ánh nắng
Các loại thuốc nhuộm: acridin, fluorescein, rose Bengal, eosin, erythrosin, triphalaflavin, paraphenylenediamin, xanh methylen, xanh trypan, xanh tetuidin và xanh anthraquinon	Có trong mỹ phẩm và các loại thuốc nhuộm	Đỏ da, phù, mụn nước, thâm da. Nhiễm độc ánh sáng
Dẫn chất của hắc in và than đá chứa anthracen, phenanthren naphthalen, thiophen và nhiều chất chứa phenolic, acridin, pitch	Điều trị vết nốt, chàm mạn, có trong dầu gội tóc	Chảy nước, mày đay

### *Dị ứng với ánh nắng (quang dị ứng).*

Quang dị ứng do thuốc là đáp ứng của da đối với ánh sáng với sự có mặt của các chất cảm quang, và có sự tham gia của hệ thống miễn dịch. Phản ứng này mạnh hơn sự cháy nắng. Biểu hiện lâm sàng có thể là chàm, sẩn và mảng rải rác. Sự hấp thụ năng lượng ánh sáng có thể làm tăng phản ứng quang hóa giữa thuốc và các protein của da. Thuốc có thể đóng vai trò như một hapten và có thể kết hợp trực tiếp với protein tạo thành kháng nguyên ánh sáng (photoantigen), hoặc nó bị biến đổi khi hấp thụ năng lượng ánh sáng và sau đó kết hợp với protein tạo thành một kháng nguyên. Kháng nguyên ánh sáng được xử lý bởi các đại thực bào và sau đó tiếp xúc với các tế bào T lympho, gây ra một phản ứng quá mẫn cảm. Các kháng nguyên ánh sáng sau khi tiếp xúc với các tế bào T cảm ứng, sẽ hình thành phản ứng dạng chàm hoặc các sẩn, mụn nước.

Biểu hiện lâm sàng của quang dị ứng do thuốc có thể từ những tổn thương sẩn pha cấp tính xuất hiện trong vòng vài phút sau khi phơi nắng, đến các tổn thương dạng chàm hay sẩn xuất hiện trong vòng 24 giờ hoặc muộn hơn. Những tổn thương này có thể lan rộng ra ngoài vùng tiếp xúc với ánh nắng. Trong những trường hợp bệnh tái lại, ngoài những tổn thương cũ trước đây còn có những tổn thương mới. Hiện tượng phù và giãn mạch xảy ra ở hầu hết các tổn thương. Phổ hoạt động của tia, nói chung có bước sóng từ 320 - 400nm. Năng lượng cần thiết để gây ra phản ứng quang dị ứng ít hơn so với năng lượng cần thiết để gây phản ứng nhiễm độc ánh sáng. Và nói chung nó ít xảy ra hơn nhiễm độc da do ánh sáng. Dưới kính hiển vi thường, tổ chức học biểu hiện một cách đặc thù nhưng không giúp cho chẩn đoán. Thêm nhiễm dày đặc quanh các mạch máu thường có. Rất nhiều thuốc điều trị toàn thân gây tác hại trên da khi phối hợp với ánh sáng (hoặc nhiễm độc hoặc quang dị ứng) được liệt kê ở bảng 52-4. Các phổ hoạt động sinh học gây nên những phản ứng này cũng đã được đề cập.

### **TÁC DỤNG CỦA THỰC VẬT PHỐI HỢP VỚI ÁNH SÁNG**

Vilm da do ánh nắng thực vật (*Physophora heteromalla*) có thể do sử dụng nhiều loại cây (chủ yếu thuộc họ Rutaceae và Umbelliferae, thí dụ: một số rau mùi tây, cần tây, hương liệu của cỏ dại, quả sung) và sau đó tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Viêm da loại

này bao gồm từ những phản ứng đỏ da ở mức độ nhẹ tới mức độ nặng, có hoặc không có mụn nước, bong nước. Sẩn tăng sắc tố sau khi viêm có thể thấy rõ trong vòng 3 đến 5 ngày. Nước hoa và colognes chứa dầu thơm bergamot cũng gây tăng sắc tố có hay không có đỏ da. Tăng sắc tố trong bệnh viêm da berloque rất kỳ lạ, nhưng thực sự chỉ xuất hiện ở những vùng được bôi dầu thơm. Dù khi sự tăng sắc tố có thể thành chàm hoặc như hình hoa va do đó có tên tùy thuộc vào biểu hiện lâm sàng (berloque và berlock, có nghĩa dạng đồ nữ trang hay hoa tai). Viêm da do thảo mộc phối hợp với ánh sáng được cho là furocoumarin (thí dụ: 5 - methoxysoralen, 8-methoxysoralen và các loại psoralen khác) có ở trong các loại cây nói trên gây nên. Sự kết hợp của các tia có bước sóng dài UVR (320 - 400nm) và furocoumarin đã làm tăng phản ứng đỏ da và tăng sắc tố.

**Điều trị** Điều trị phản ứng nhiễm độc ánh nắng cấp gây nên do những tác nhân tại chỗ hoặc toàn thân đạt kết quả tốt khi loại bỏ tác nhân đó, tránh ánh nắng mặt trời hoặc thực hiện cả hai. Nếu cần thiết có thể sử dụng các phương pháp để làm giảm bớt phản ứng viêm. Tuy nhiên, trong những trường hợp cá biệt cần phải sử dụng thuốc toàn thân. Phản ứng của da đối với ánh nắng có thể ngăn ngừa bằng cách khuyên bệnh nhân không nên ra ngoài hay tránh ánh nắng mặt trời từ lúc 10 giờ đến 16 giờ. Nói chung bệnh sẽ thuyên giảm trong vòng 1 tuần sau khi loại bỏ những tác nhân (ánh nắng mặt trời và thuốc). Những chất chống nắng được thống kê trong bảng 52-5 có thể được sử dụng.

### **TÁC DỤNG CỦA ÁNH SÁNG PHỐI HỢP VỚI NHỮNG CHẤT CẢM QUANG NỘI SINH**

Loại này bao gồm phản ứng nhạy cảm với ánh nắng, hay gặp ở những bệnh nhân bị bệnh porphyrin khác nhau (xem chương 312). Phản ứng liên quan đến việc sản xuất quá nhiều protoporphyrin hay coproporphyrin và những tiền chất của chúng trong cơ thể. Trong các bệnh porphyrin, các phân tử porphyrin được tổng hợp trong cơ thể khi tiếp xúc với ánh nắng gây cháy nắng, ngứa, mày đay, vẩy, sẹo, giãn mạch, teo và những thay đổi khác của da. Những phản ứng hấp thụ ánh nắng gây kích thích phản ứng ở da là một phức hợp porphyrin đã oxy hóa với số lượng không bình thường trong hồng cầu, huyết tương, da, gan, phổi và nước tiểu. Viêm da do ánh nắng gây nên

bởi một bức xạ có bước sóng từ 400 - 430nm và bộ cũng phù hợp với một trong những dải hấp thụ của porphyrin. Tuy nhiên, bệnh nhân nhạy cảm với sóng từ 380 - 600nm. Những phản ứng nặng nhất của phản ứng xảy ra trong thể erythropoietic porphyrin (bẩm sinh) tức bệnh Gunther và trong bệnh erythropoietic protoporphyrin (xem chương 312). Những hội chứng và dấu hiệu tăng nhạy cảm với ánh nắng mặt trời xuất hiện sớm trong thời kỳ thơ ấu. Những bệnh nhân bị bệnh erythropoietic protoporphyrin (EPP) sẽ giảm đi nếu được điều trị bằng  $\beta$ -caroten (xem chương 312). Bệnh nhân uống  $\beta$ -caroten có khả năng chịu đựng được một thời gian dài khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Một phương pháp điều trị đã được giới thiệu là uống  $\beta$ -caroten (solaten) hàng ngày dù để duy trì nồng độ trong máu 600 - 800  $\mu\text{g/dL}$ . (ở người lớn tuổi từ 120-150 mg/ngày, trẻ em dưới 12 tuổi từ 30-90mg/ngày). Tác dụng bảo vệ da đối với ánh nắng của  $\beta$ -caroten xuất hiện sau 4-6 tuần dùng thuốc và điều trị nói chung phải liên tục quanh năm. Trong thực nghiệm  $\beta$ -caroten có tác dụng làm giảm hoạt hóa ánh sáng của porphyrin. Trong những phản ứng quá cảm với ánh nắng do các chất trung gian của porphyrin, gốc peroxid ( $\text{HO}_2$ ) có thể được giải phóng ra và phá hủy màng lipid. Người ta cho rằng  $\beta$ -caroten là một chất ưa oxy hóa và do chế ngự hình thành oxy nó ức chế sự tạo thành gốc peroxid lipid.

## BAN DA DẠNG DO ÁNH SÁNG

Ban da dạng do ánh sáng là một hội chứng tự phát, mặc phái, đặc trưng bởi một đáp ứng muộn bắt thường đối với ánh sáng. Nó có rất nhiều hình thái. Tổn thương trên lâm sàng rất đa hình, đa dạng. Hình thái tổn thương hay gặp nhất bao gồm rất nhiều sẩn nhỏ, hay sẩn và mụn nước tập trung giống biểu hiện của bệnh chàm. Sự lichen hóa do gai it gặp, nhưng có thể xảy ra. Ỏ gặp hơn là tổn thương đầu tiên có một sẩn lớn có thể giống như hòn ban da dạng, hay tập trung lại thành mảng lớn. Tinh da dạng này là thường gặp nhưng không phải là đặc hiệu. Tổn thương thường giới hạn ở mặt và cổ. Hình ảnh tổ chức học diễn hình trong tất cả các trường hợp là thâm nhiễm dày đặc quanh mạch máu ở phần trên và giữa của trung bì; chủ yếu là các tế bào lympho, đặc biệt là lympho T và bạch cầu đơn nhân. Các tổn thương diễn hình xuất hiện vào mùa xuân

sau mỗi lần ra nắng. Thời gian từ khi tiếp xúc với ánh nắng tới khi xuất hiện tổn thương có thể vài giờ tới 2 ngày (hầu hết các trường hợp khoảng 24 đến 36 giờ). Ngứa là triệu chứng thường gặp và có thể xảy ra trong khi tiếp xúc với ánh nắng, thậm chí xảy ra trước khi nổi ban. Những sẩn tị kích thích, tấy, có thể tập trung lại thành mảng và thường chợt da rồi khôi phục dần trong vòng 2 đến 5 ngày nếu không tiếp xúc với ánh nắng nữa. Ở hầu hết bệnh nhân, tình trạng ban da dạng do ánh nắng xảy ra theo mùa, thường là vào đầu mùa xuân và cuối mùa hè. Bệnh có xu hướng tốt lên khi mùa hè kết thúc. Tinh chất gia đình hay di truyền của ban da dạng do ánh nắng đã được báo cáo ở những người sống ở Bắc Mỹ và những người Áo gốc La Tinh. Phổ của bước sóng gây cháy nắng (UVB, hoặc 290-320nm) có tác dụng nhất đối với việc kích thích gây sẩn ban da dạng do ánh nắng. Tuy nhiên, có rất nhiều trường hợp, phổ này có thể thuộc vùng UVA (320-400nm) và một vài trường hợp cá biệt khác do ánh sáng nhìn thấy gây nên. Thậm chí những tia  $\alpha$ , tia X và những tia diệt khuẩn (290nm) có thể gây nên ban da dạng do ánh nắng. Mặc dù có chế của phản ứng này chưa được biết nhưng có những bằng chứng gợi ý rằng, đây là một phản ứng quá mẫn muộn đối với các kháng nguyên do tia bức xạ sinh ra.

**Điều trị:** Bảo vệ da khỏi tác động của ánh nắng bằng cách dùng những chất tránh ánh nắng (xem bảng 32-5), hoặc phải tránh hoạt động ở ngoài trời từ 9 giờ đến 17 giờ trong những tháng mùa hè. Quần áo dài thích hợp có ý nghĩa đáng kể trong việc giảm các phản ứng trầm trọng. Các thuốc chống sốt rét tổng hợp có tác dụng trong ban da dạng do ánh nắng, nhưng phải hết sức thận trọng để phòng những bệnh ở vòm mạc và teo dây thần kinh thị giác. Một trong những phương pháp điều trị ban da dạng do ánh nắng có hiệu quả là làm tăng mức chịu đựng để làm cho da quen với ánh nắng, bằng cách uống methosalen (0,6 mg/kg cân nặng). Tăng mức chịu đựng hay giảm nhạy cảm của da bằng cách tăng dần, lặp đi lặp lại sự tiếp xúc của da đối với ánh nắng mặt trời, hoặc các tia nhân tạo (UVA) kết hợp với sử dụng psoralen (methosalen) có tác dụng làm dày thượng bì và tăng sắc tố. Điều này giải thích các hiện tượng ban da dạng do ánh nắng ít gặp ở Úc, nơi mà những người da trắng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời quanh năm. Uống  $\beta$ -caroten (solaten) ít có giá trị.

**Bảng 52-4. Các chất cảm quang gây phản ứng da bằng đường uống ở người**

Các loại hóa chất	Tác dụng	Biểu hiện lâm sàng	Phổ tác dụng (nm)
<i>Sulfonamid:</i> sulfathiazol, sulfapyridin, sulfamethazin, sulfaguanidin, sulfisoxazol monochlorphenamid	Hóa trị liệu kháng khuẩn	Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng	290 - 320
<i>Sulfonylure:</i> carbutamid tolbutamid (orinase), chlorpropamid (diabinese)	Giảm đường huyết hoặc chống đái đường	Nhiễm độc ánh sáng	290 - 360
<i>Chlorthiazid:</i> 6 - chloro - 7 - sulfamyl - 3,4- dihydro - 1,2,4 - thiadiazin - 1,1 - dioxid (hydrodiuril) Quinethazone (Diuril)	Lợi niệu hạ huyết áp hạ huyết áp	Sần ban, mềng da phù Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng	290 - 320 320 - 400
<i>Phenothiazine:</i> chlorpromazin (thorazine), promethazin (phenergen), mepazin, stelazin, trimeprazin, compazin, promazzin (sparin)	Giảm đau, kháng khuẩn đường tiết niệu, kháng histamin	Cháy nắng, dài sán, sẩn phù, tăng sắc tố màu xanh xám	290 - 400
<i>Các kháng sinh:</i> Demethylchlortetracyclin (declomycin) chlortetracycline, oxytetracycline, doxycycline	Kháng sinh phổ rộng	Cháy nắng, nhiễm độc ánh sáng	320 - 400
Grisofulvin acid nalidixic (gram Am)	Kháng sinh chống nấm. Kháng khuẩn	Cháy nắng, nhiễm độc và dị ứng ánh sáng, đỏ da, bong nát	320 - 400 320 - 400
<i>Euocoumarin:</i> psoralen 4, 5,8-trimethylpsoralen (uroxalen) 8-methoxypsonalen (methoxalen), psoralen	Điều trị vẩy nến, bạch biến, tăng khả năng chịu nắng của da, tăng tạo sắc tố	Đỏ da, bong nát và tăng sắc tố	320 - 400
<i>Estrogen và progesteron:</i> mestranol và norethynodrel, diethylstilbestrol	Thuốc tránh thai	Da dopic mồi, nhiễm độc ánh sáng	290 - 320
Chlordiazepoxid (librium) Triacetyldiphenolatisatin	Giảm đau, tác dụng hướng tế bào não Nhuận tràng	Chàm	290 - 360
Cyclamst, calcium cyclamat, sodium cyclohexylsulfamat	Chất ngọt nhân tạo	Dị ứng dạng chàm Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng	290 - 320 290 - 360

Một vài hình thái tự phát khác của bệnh da do ánh nắng rất hiếm nhưng nó đã tạo thành một nhóm lớn, bao gồm các phản ứng bất thường. *Mày đay do ánh nắng* xảy ra sau khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hay những tia nhân tạo, hiếm gặp, nhưng là một trạng thái đặc biệt, căn nguyên của những sản phẩm màu đỏ ở vùng da hở, rải rác hoặc liên kết với nhau, đồng thời thành một mảng đỏ da xuất hiện xung quanh sản phẩm thi chua được biết rõ. Một vài bệnh nhân sau khi tiếp xúc với tia UV-B, UV-A hay tia nhân thấy, có nồng độ histamin tăng cao, có tế bào bón bị mất hạt và tăng các yếu tố hòa ứng động có bạch cầu da acid, bạch cầu trung tính. Những hiện tượng này cho phép nghĩ rằng, các tế bào bón có thể đóng một vai trò quan trọng. Mặc dù kháng histamin có thể có tác dụng ở một vài bệnh nhân, nhưng sử dụng những chất bảo vệ da tại chỗ và phương pháp tăng khả năng chịu đựng của da đối với ánh nắng tự nhiên, hoặc nhân tạo, bằng cách tiếp xúc tăng dần, và nhắc đi nhắc lại với những tia có bước sóng thích hợp, sẽ có tác dụng giảm phản ứng mày đay.

*Actinic reticuloid* là một hình thái khác của viêm da do ánh nắng mạn tính, gặp chủ yếu ở nam, tuổi trung niên hoặc già. Biểu hiện lâm sàng là những sẩn đỏ và ban đang chàm, ngứa nhiều. Thêm nữa, chủ yếu các tế bào dạng lympho là hình ảnh tổ chức học của hiện tượng này. Bệnh nhân rất nhạy cảm với tia UV-B và UV-A, thậm chí với cả ánh sáng nhân thấy. Họ có tiền sử bị bệnh chàm trong nhiều năm. Ở một số bệnh nhân, sự tăng nhạy cảm với ánh nắng bắt đầu bằng hiện tượng viêm da do ánh nắng có tác động của một tác nhân hóa học. Quang hóa trị liệu bằng uống psoralen có thể giúp cho việc điều trị viêm da do ánh nắng tốt hơn.

## QUANG HÓA TRỊ LIỆU VÀ QUANG HÓA TRỊ LIỆU

Quang trị liệu được coi là một phương pháp điều trị có hiệu quả bằng sử dụng tia UVR (thường từ 290-320nm), hay tia sáng nhân thấy, mà không cần sử dụng thuốc toàn thân. Nhưng quang hóa trị liệu là phương pháp kết hợp bức xạ điện tử không ion hóa với một chất có phản ứng quang hóa toàn thân. Nói chung, nếu chỉ sử dụng thuốc đơn thuần hay tia đơn thuần thì không hiệu quả. Chỉ khi nào có sự kết hợp thuốc có hoạt tính quang học cao cùng tia bức xạ, uống thuốc dung lực thì mới có tác dụng. Quang trị liệu được chỉ định cho rất nhiều bệnh da khác nhau, sản ngứa do ure huyết cao và tăng bilirubin máu ở thời kỳ sơ sinh. Quang trị liệu bằng tia màu xanh, nhân thấy (340-500nm) gây đồng phân hóa bilirubin, làm cho nó tan được trong nước và bài xuất qua đường mật và nước tiểu.

Ánh sáng mặt trời cũng có thể làm giảm bệnh vẩy nến, chàm, vảy phấn hồng. Do đó tia UV-B (290-420nm) được sử dụng để điều trị các bệnh da này. Điều trị vẩy nến và những bệnh tăng sản khác của da bao gồm biện pháp ức chế sinh sản tế bào và quá trình tổng hợp ADN. Bởi tại chỗ các sản phẩm của than đá, sau đó chiếu tia UV là một trong những phương pháp điều trị tốt đối với vẩy nến lan tỏa. Đây là phương pháp được mô tả đầu tiên bởi W. H. Goecckerman, thuộc bệnh viện Mayo cách đây hơn 50 năm. Mặc dù hắc in gây nhiễm độc da do ánh nắng, ánh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp ADN, nhưng nó vẫn được coi là chất điều trị có hiệu quả. Một điều chưa rõ ràng là hiệu quả điều trị này do các thành phần hóa học của hắc in đơn thuần gây nên, hay là do hoạt động cảm quang của các tia UV-A (320 - 400 nm), hoặc UV-B mang lại.

### Quang hóa trị liệu bằng uống psoralen

Psoralen có trong furocoumarin, là một hợp chất 3 vòng. Nhiều chất thuộc nhóm này có phản ứng quang hóa (8-methoxysoralen, túc methoxalen và 4, 5, 8-trimethyl psoralen (túc trioxsalen). Người ta thấy rằng, nhờ sự có mặt của psoralen đồng thời với tia UV-A (320 - 400nm), một liên kết đồng hóa tri giữa psoralen với pyrimidin base của ADN được hình thành. Phức hợp quang hóa này có thể làm xuất hiện mối liên kết chéo giữa psoralen và các đài base trên vòng xoắn của ADN, ức chế sinh tổng hợp ADN và làm chết tế bào. Psoralen kết hợp với tia UV-A (PUVA) hiện nay được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh vẩy nến, bạch biến và u xù dạng nấm. Sau 2 giờ uống methoxalen (0,6mg/kg, cân nặng) bệnh nhân được chiếu tia UV-A. Liệu khởi đầu phụ thuộc vào phản ứng của da đối với tia UVR (tùy loại da) và mức độ nhuộm sắc tố melanin của da. Sử dụng psoralen kết hợp với chiếu tia UV-A làm sạch tổn thương của vẩy nến. Liều và chiếu tia 2-3 lần 1 tuần, tổng cộng khoảng 20 lần, sẽ cho kết quả tốt đối với những bệnh nhân bị bệnh này. Nhưng phải điều trị duy trì 1 tuần 1 lần trong 2 tháng. Da đầu và những vùng tia UV-A không xâm nhập vào được thì không có tác dụng. Tuy nhiên, tác dụng của PUVA đã được báo cáo rất khác nhau từ nhiều thí nghiệm công phu, kỹ càng trên 5.000 bệnh nhân ở các trung tâm y tế ở Mỹ và Tây Âu.

Bạch biến, một bệnh đặc trưng bởi các đốm trắng có kích thước khác nhau và không có các tế bào sắc tố, điều trị theo phương pháp PUVA có thể trả lại màu sắc da bình thường cho vùng da bị bệnh. Kết quả trên 70% trường hợp bị bạch biến được hồi phục. Nhưng việc điều trị cần thiết phải thực hiện 100 đến 200 lần. Vì thời gian dài như vậy có thể làm cho bệnh nhân thất vọng, đặc biệt là khi sự tái lập sắc tố xảy ra chậm, không đoán trước được.

Phương pháp điều trị này chủ yếu là khôi phục lại chức năng của tế bào sắc tố và khả năng nhận đèn của các tế bào này.

Quang hóa trị liệu kéo dài với cường độ lớn sẽ gây nên sự già hóa của da (những thay đổi không thể hồi phục ở tổ chức liên kết, ở mạch máu và tế bào sừng), đặc thùy tính thể và ung thư da. Quang hóa trị liệu sử dụng methonalen uống kết hợp với tia có bước sóng dài là một tiểu bộ mới. Mặc dù trên 200.000 bệnh nhân bị bệnh vẩy nến và hàng nghìn bệnh nhân bị bệnh bạch biến đã được điều trị bằng phương pháp này, theo các tài liệu đáng tin cậy, hiện tượng dày sừng hay ung thư tế bào giải đoạn sớm rất ít gặp ở bệnh nhân da trắng (da loại I - III) đã điều trị trên 80 lần. Trong ung thư da, tiền sử tiếp xúc với các tia ion hóa và súng atom là những yếu tố vẫn đến tăng tỷ lệ ung thư tế bào gai. Tuy nhiên, không có một bằng chứng nào chứng minh rằng bệnh nhân bị bạch biến điều trị bằng psoralen và ánh sáng mặt trời trên 33 năm bị đặc thùy tính thể. Bảo vệ mắt dày dặn bằng những loại kính ngăn cản các tia UV-A có thể đã phòng được mối nguy hiểm này. Quang hóa trị liệu là một phương pháp điều trị có hiệu quả. Nếu so sánh với các phương pháp điều trị vẩy nến và bạch biến lata tia bằng cách khác thì nó có tỷ lệ có lợi ích/guy hiểm có thể chấp nhận được. Một phương pháp quang hóa trị liệu khác có triển vọng là điều trị các khối u bằng các chất nhạy cảm với ánh sáng kết hợp với ánh sáng nhìn thấy. Mọi dân số có nguồn gốc từ hematoxoporphyrin kết hợp với ánh sáng nhìn thấy hiện nay đang được sử dụng rộng rãi để điều trị tại chỗ các tổn thương ác tính (thí dụ: ung thư vú di căn), kể cả những ung thư da. Phương pháp điều trị này dựa trên khả năng khu trú những khối u của hematoxoporphyrin, và cũng dựa trên động lực quang học của nó làm chết các tế bào ác tính, thông qua việc tạo nên những phản ứng ái khí, dẫn đến sự hủy hoại ADN và các thành phần khác của tế bào.

## SỬ DỤNG CHẤT CHẢN NẮNG TẠI CHỖ ĐỐI VỚI NGƯỜI KHỎE VÀ NGƯỜI BỆNH

Tiếp xúc với UVR là nguyên nhân chủ yếu gây ung thư da và già hóa da. Song mối nguy hiểm này có thể bị hạn chế được một cách đáng kể bằng biện pháp giảm lượng tia có hại tác động lên da, với việc sử dụng các chất chản ánh nắng tại chỗ. Những chất chản ánh nắng này bảo vệ các tế bào sống của da bằng cách hấp thụ và phân xạ những tia tác động lên da (xem bảng 52-5). Phản ứng những chất này được chế tạo nhằm mục đích ngăn chặn tia UV-B (290 - 320nm). Chúng bao gồm hai hay nhiều chất hấp thụ UVR (thí dụ: benzophenon + các dẫn chất acid, cinnamic hay benzophenon + PABA este

(padimate O) và có thể coi như một cái màng chắn đối với cả tia UV-B và UV-A. Vì vậy, chúng luôn được coi là những chất chản nắng có hoạt phổ rộng, tác dụng của chất chản nắng được đánh giá theo tỷ lệ dựa trên cơ sở của hệ số chản nắng. Thật ngẫu nhiên xác định tỷ lệ giữa tia ghi đó tối thiểu MED của da đã được bảo vệ bởi chất chản nắng và MED của da không được bảo vệ, DPF càng cao càng có tác dụng bảo vệ da tốt hơn. Việc lựa chọn và khuyên mọi người dùng chất chản nắng để đề phòng cháy nắng, ung thư da, già hóa da, thoái hóa tổ chức chun và các hành thái khác của quá cảm da với ánh nắng phu thuộc vào nhiều yếu tố. Yếu tố quan trọng nhất là phản ứng riêng biệt của từng cá thể đối với ánh nắng. Ngoài có nước da trắng, mắt xanh, có hoặc không có tàn nhang thường dễ bị cháy nắng và bị rám nắng (da loại I và loại II - Bảng 52-2). Đối với họ, nên sử dụng chất chản ánh nắng có SPF là 10 hay lớn hơn (Bảng 52-3). Những người da ở loại III và IV, có thể bị cháy nắng ở mức trung bình hay mức thấp, nhưng dễ bị rám nắng, nên sử dụng chất chản ánh nắng có SOF từ 6 đến 8. Những vùng da hổ nhốt mặt, tai, cổ, cánh tay và bàn tay, nên được bảo vệ hàng ngày bằng bôi các dung dịch không có dầu.

Đối với những bệnh nhân cần bảo vệ nhiều nhất thì một giờ trước khi ra nắng phải dùng các chất chản nắng có SPF 10 hay lớn hơn. Mặc dù có rất nhiều chất chản nắng mới không tan trong nước (xem bảng 52-5), nhưng bệnh nhân nên bôi lại chúng sau mỗi lần bơi lội, hoặc trong thời gian ra nắng dài.

Nhiều bệnh nhân da nhạy cảm đặc biệt, vì vậy họ cần được sử dụng hai hay nhiều chất tránh nắng (thích hợp nhất là loại không trong suốt). Các phản ứng nhạy cảm với ánh nắng do thuốc gây ra có thể hạn chế hoặc ngăn ngừa bằng cách sử dụng tại chỗ chất chản nắng có chứa benzophenon (Bảng 52-5). Không được sử dụng chất chản nắng chứa PABA, hoặc những dẫn xuất của nó cho những bệnh nhân nhạy cảm với ánh nắng do một số thuốc, và biểu hiện bằng nhiễm độc ánh nắng hay phản ứng quá mẫn muộn. Ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu để hạ huyết áp như thiazid hay sulfonamid có thể có phản ứng chéo với PABA gây nên bệnh chàm. Những bệnh nhân này nên được sử dụng những chất chản nắng có chứa benzophenon, hoặc các chất không trong suốt có chứa oxit titan, oxit kẽm và những chất khác làm phân tán tác dụng của ánh nắng như kaolin.

Những trường hợp bị cháy nắng cấp tính biểu hiện rõ, đó nhiều và những bọng nước rất đau, có thể được điều trị bằng corticoid toàn thân. Uống prednison, liều bắt đầu từ 40 - 60mg và giảm dần trong 4-8 ngày sẽ không chế được phản ứng trầm trọng này.

Bảng 52-5. Các loại chất chắn nắng và khả năng chắn nắng trong nhà và ngoài trời

Nhãn hiệu	Thành phần	Phân loại	Hệ số chắn nắng chống ánh sáng trong nhà	Ánh sáng ngoài trời	Khả năng chống mồ hôi	Thẩm mỹ
<b>PABA sunscreens:</b>						
Presum-15	5% PABA in 50-70% ethyl alcohol	Dung dịch trong sát	15 - 18	10 - 12	Rất tốt	Kém
Palonal		Dung dịch trong dạng "gel"	15 - 16	6 - 8	Khá	Kém
Sunberthen			15 - 16	6 - 8	Khá	Kém
Presun-15			15	10-12	Tốt	Khá
<b>PABA ester sunscreens</b>						
Block out	3,3% isoamyl-p-N,N-dimethyl amino- -obenzoate (padimate A) 3,3% isoamyl-p-N,N-dimethyl aminobenzoate (padimate A)	Dung dịch/ogen	6,8	6	Tốt	Khá
PABA FILM		Dung dịch/ogen	6,8	4,6	Tốt	Khá
Sundown	3,3% isoamyl-p-N,N-dimethyl aminobenzoate (padimate A)	Dung dịch	8-10	4,6	Tốt	Khá
Original Eclipse	3,5% padimate A + 3,6% acetylaminomethyl PABA	Dung dịch	8-10	4,6	Khá	Kém
Aztec	5,0% homomenthyl salicylate + 2,5% amyl-p-dimenthyl aminobenzoate	Dung dịch	6,8	4	Khá	Kém
Sea va Ski	3,3% acetylaminomethyl PABA	Kem	7,8	4	Khá	Kém
Murett Sun Creme	Benzoylbenzophenone + phenyl benzimidazole + 5 - sulfonic acid + isopropyl dibenzoxy methan	Kem	15	13-14	Tốt	Kém
<b>PABA-ester combination sunscreen:</b>						
Copperton super	7% octyldimethyl PABA + 3% sunscreen	Dung dịch/ogen	15-18	10-12	Rất tốt	Rất tốt

nhà	15-18	10-14	R&H 10%	T64
nhà-	15-20	10-12	R&H 10%	T64
-nh-	15-20	8-10	R&H 10%	T64
-nh-	15-19	7-8	T64	Kha
-nh-	15-20	10-11	R&H 10%	T64
Kem màu trắng	15-16	9	R&H 10%	Kha
Kem màu trắng	15-20	14	T64	R&H 10%
Kem màu trắng	15-20	0	T64	Kha
"Cát" vàng	10-12	9	Kha	Kha
Kem trắng	15	5-6	T64	Tốt
Dung dịch	15-20	8-10	T64	Tốt

*Burg 52-5, (as p photo)*

Shade-15	oxybenzene
Total Eclipse-15	2.5% phenoxy PABA + 2.5% oxybenzene oxydimethyl PABA + 2.5% oxybenzene
MMM-What-A-Tan	3.0% oxydimethyl PABA + 2.5% benzophenone-3
PrecSam - 15 (Waterresistant)	87% padimate ) + 3% oxybenzene
Clinique-19	Phenoxybenzimidazole-5-sulfonic acid + 2.5% oxydimethyl PABA
Sundown - 15*	7% padimate ) + 5% ethylsilicate + 4% oxybenzene
(Satinstock)	7.0% padimate 0 + 2.5% oxybenzene + 0.5% dioxybenzene
Bain de Soleil	Padimate 0 + oxybenzene
Elizabeth Arden Suncre Creme-15	Phenoxybenzimidazole - 5 - sulfonic acid + dimethyl PABA
Eclat Lauder - 15	Ethy-1-hexyl-p-methoxycinnamate + oxybenzene PABA
Ruthenite Gold Beauty-15	7% oxydimethyl PABA + 3%
Block Out-15	oxybenzene
Shiseido-15	6.5% titanium dioxide + 2.5% oxydimethyl PABA + 0.35% benzophenone - 3

Kem	15-20	10-12	Rất tốt	Tốt
Dung dịch dung sữa	20-22	10-12	Rất tốt	Tốt
n	16-20	10-12	Rất tốt	Tốt
Dung dịch dung sữa	10-12	4-6	Khá	Kem
Dung dịch	10-12	4	Kem	Kém
Dung dịch	3-5-4	2	Kem	Kém
Dung dịch dung sữa	12-15	6	Khá	Khá
Kem vừng	15	12-13	Rất tốt	Rất tốt
Dung dịch dung sữa	15-20	12-14	Rất tốt	Rất tốt
Kem	4-8	4-6	Tốt	Khá
Kem	10-12	4-6	Tốt	Khá
Kem	4-6	6-8	Tốt	Khá
Kem	10-12	2-4	Tốt	Khá
Kem	10-12	6-8	Tốt	Khá
Kem	10-12	4-6	Tốt	Khá

Bang 52-5, (methylphenyl)

Non-PABA sunscreens

Piz Buin-41

5% Ethylhexyl-p-methoxycinnamate  
+ 3% 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone  
+ 4% 2-phenyl-1-benzimidazole  
sulfonic acid

Piz Buin-15

T15 screen + 15  
+ 3% 2-hydroxy-4-  
-methoxybenzophenone  
4.5% ethylhexyl-p  
-methoxycinnamate

UVAL

10% 2-hydroxy-4-methoxy  
benzophenon-5-sulfonic acid  
8% homomethylsalicylate  
Octylmethoxycinnamate + 2-hydroxy  
4-methoxybenzophenone  
Cinnamid dibenzoylmeth

4.5% octyl-p-methoxycinnamate +  
4.45% zinc oxide + 4.5% talc +  
2.2% benzophenone + 3

Physical Sunscreens

A-71

RV Pasque

Shadow

Reflecta

Covermark

Clinique

## Mục 9. Những biến đổi huyết học

### 53. THIẾU MÁU

Theo định nghĩa, bệnh nhân thiếu máu là khi giảm rõ rệt khối lượng hồng cầu và giảm tương ứng khả năng vận chuyển oxy của máu. Bình thường khối lượng của máu được duy trì ở một mức độ gần như恒定. Do đó, thiếu máu là tình trạng giảm nồng độ hồng cầu hay huyết cầu tố ở máu ngoại vi.

Trong một số trường hợp bất thường, những trị số về máu không phản ánh đúng những biến đổi về khối lượng hồng cầu. Ví dụ: lượng huyết cầu tố, hematocrit tăng giả tạo ở những bệnh nhân giảm thể tích huyết tương cấp do chảy máu, bóng rộng, bùniu manh, hay mất nước nặng. Ngược lại, các trị số máu này có thể thấp giả tạo ở bệnh nhân có tăng thể tích máu, như khi có thai hay suy tim sung huyết.

Những trị số bình thường về máu ở các lứa tuổi được tập hợp ở phần phụ lục. Những trị số máu ở phái nữ tuổi sinh đẻ thấp hơn nam khoảng 10%. Ở độ cao, trị số máu cao hơn, tương ứng với độ cao chênh trên mực biển. Thiếu máu có thể được xác định khi trị số máu thấp hơn 10% trị số trung bình của từng giới. Song, vì lượng huyết cầu tố bình thường thay đổi ở gần giới hạn, nên việc xác định thiếu máu nhẹ có thể không chắc chắn.

#### NHỮNG ĐẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG THIẾU MÁU

Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân thiếu máu phụ thuộc bệnh cơ bản cũng như mức độ nặng và tính chất mạn tính của thiếu máu. Các biểu hiện thiếu máu được giải thích dựa trên cơ sở sinh lý bệnh nền trong chương này và chương 283. Đầu hết những dấu hiệu và triệu chứng thiếu máu đều tương ứng cho các điều chỉnh tim mạch và hô hấp, bù trừ lại bằng cách tăng khối lượng hồng cầu. Triệu chứng ở bệnh nhân thiếu máu còn phụ thuộc một số yếu tố. Nếu thiếu máu xảy ra nhanh, không đủ thời gian

để đáp ứng bù trừ thì bệnh nhân có nhiều triệu chứng rõ rệt hơn so với trường hợp cũng thiếu máu như vậy, nhưng xảy ra từ từ. Ngoài ra, những điều than phiền của bệnh nhân còn phụ thuộc vào bệnh mạch máu khu trú. Ví dụ: cơn đau thắt ngực, khớp khẽ khẽo từng cơn, hay thiếu máu não thoáng qua có thể không thấy được sự tiến triển của thiếu máu.

Thiếu máu nhẹ thường không có triệu chứng. Bệnh nhân có thể thấy mệt mỏi, khó thở và đánh trống ngực, đặc biệt sau khi luyện tập. Bệnh nhân thiếu máu nặng thường có biểu hiện triệu chứng khí ngắt ngắt và không chịu đựng được sự gắng sức. Khi huyết cầu tố dưới 7,5g/dL, công suất tim lúc nghỉ tăng rõ rệt, cả về nhịp tim lẫn cung lượng. Bệnh nhân có thể nhận biết được tình trạng tăng huyết động này, than phiền là đánh trống ngực hay mạch đập mạnh. Triệu chứng suy tim có thể xuất hiện nếu mức độ trữ cơ tim của bệnh nhân bị suy giảm.

Triệu chứng thiếu máu nặng còn biểu hiện ở cơ quan khác. Bệnh nhân thường kêu chóng mặt, đau đầu, sưng hì ngất, ứ tai hay hoa mắt. Nhiều bệnh nhân bị kích thích, khó ngủ hay kèm tấp trung. Vì lượng máu ở da giảm nên bệnh nhân thường thấy lạnh. Người ta quy những triệu chứng da dày - ruột như chán ăn, khó tiêu, nôn hay nhu động ruột không đều là do lưu thông máu ở nội tạng kém. Phụ nữ thường bị rối loạn kinh nguyệt, kể cả mất kinh cũng như chảy máu nhiều. Nam giới có thể than phiền là liệt dương hay thiếu năng lực tình dục.

**Những dấu hiệu thực thể** Triệu chứng xanh mao thường thấy ở bệnh nhân thiếu máu. Tuy nhiên, giá trị của triệu chứng này bị giới hạn vì có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới màu sắc da. Độ dày và cấu trúc của da thay đổi nhiều tùy theo cá thể. Hơn nữa, lượng máu tối đa có thể biến động lớn. Người bình thường sẽ tái xám khi tuồi máu ở da ít, nhưng bệnh nhân thiếu máu có thể ửng đỏ khi quá nóng hay ở giai đoạn kích động. Nồng độ melanin là một yếu tố quan trọng nữa xác định màu sắc da. Những người có mao da nhạt màu trông có vẻ xanh xao,

mặt da họ không thiếu máu. Ngược lại, triệu chứng xanh xao khô phát hiện ở những người nhiễm sắc tố. Hơn nữa, những bệnh nhân có melanin mỏm phải (như bệnh Addison, bệnh nhiễm sắc tố sắt mỏ) hay vàng da có thể gây trở ngại cho việc phát hiện triệu chứng xanh xao. Tuy thế, ngay cả ở người da đen, biểu hiện thiếu máu cũng có thể phát hiện được dựa vào màu sắc lông bàn tay, tổ chức không phải da như niêm mạc miệng, móng tay chân và kết mạc. Mùa hèn nếp gấp lông bàn tay là một dấu hiệu hữu ích. Khi màu nếp gấp tái nhợt như da xung quanh, lượng huyết cầu tố của bệnh nhân thường dưới 7g/dl.

Có hai yếu tố làm tăng mức xanh xao ở bệnh nhân thiếu máu. Trước tiên là giảm nồng độ huyết cầu tố ở máu tươi da và kết mạc. Tiếp theo là sự chuyển hướng máu từ da và tổ chức ngoại biên để tăng máu tươi các cơ quan cần thiết cho đời sống. Sự phân phối lại lượng máu là một biểu hiện quan trọng thiếu máu.

Những dấu hiệu thực thể khác của thiếu máu là sùi dập nhanh, áp lực mạch rộng và tăng động lực vùng trước tim, nhất là ở ổ động mạch phổi. Có thể thấy rung tĩnh mạch ở vùng mạch cổ. Những biểu hiện ở tim mắt dễ chịu khỏi thiếu máu. Ở bệnh nhân thiếu máu tan máu thường có vàng da, lách to và đôi khi có hoét nồng ở da và xương cổ chân.

#### TIẾP CẬN BỆNH NHÂN THIỂU MÁU

Kết định giá bệnh nhân thiếu máu, người thầy thuốc cần tiến hành theo một trình tự để có được chẩn đoán đúng mà chỉ cần làm thử nghiệm và thủ thuật ít nhất. Cũng như trong các lĩnh vực làm sàng khác, hỏi bệnh sử toàn diện và khám thực thể tỉ mỉ có ý nghĩa quan trọng trong tiếp cận ban đầu với bệnh nhân thiếu máu. Thị dụ: bệnh sá già dinh có di truyền trội là một bằng chứng hỗ trợ cho chẩn đoán bệnh hồng cầu hình cầu di truyền. Có tiếng thời ở tim và lách to đặt ra khả năng bệnh nhân thiếu máu bị viêm màng tim bán cấp.

Để đánh giá bệnh nhân thiếu máu phải dựa vào hiểu biết về sinh lý bệnh nếu lén ở chương 283. Nhìn trong bảng 53-1, trước tiên thầy thuốc làm sàng phải xem có phải thiếu máu là do giảm sản hồng cầu hay do tăng phá hủy hồng cầu hay không. Ngoài ra, bao giờ cũng phải xem mất máu là do nguyên nhân duy

này hay còn yếu tố phối hợp nào khác. Xét nghiệm tim máu trong phần là phần không thể thiếu trong việc thăm khám tất cả mọi bệnh nhân thiếu máu. Kết quả xét nghiệm bước đầu có thể giúp chẩn đoán thiếu máu là do giảm sinh hồng cầu tuần hoàn hay do tan máu.

*Đếm hồng cầu luối* là xét nghiệm tốt để trả lời câu hỏi này. Khi nhuộm tươi máu ngoại biên, hồng cầu 1 đến 2 ngày tuổi sẽ có một luối màu tim đỏ tụ tập ở ribosom. Tăng hồng cầu luối phản ánh tăng giải phóng tế bào non từ tủy xương. Mức độ tăng sinh hồng cầu có thể đánh giá bằng cách xác định chỉ số hồng cầu luối, sử dụng hematocrit hay thể tích toàn huyết cầu. Cách tính như sau:

Hematocrit bệnh nhân

$$\text{Chỉ số hồng cầu} = \frac{\% \text{ hồng cầu luối}}{\text{hồng cầu luối}} \times \frac{\text{Hematocrit bình thường}}{\text{huyết cầu}}$$

Cách này chưa tính đến sự phân bố hồng cầu luối giữa tủy xương và máu ngoại biên. Khi tủy bị kích thích mạnh, hồng cầu mới tách ra vào máu tuần hoàn sớm là vì tuần hoàn của "hồng cầu luối di chuyển" này ở máu ngoại biên kéo dài, nên chỉ số hồng cầu luối phải chia cho 2. Chỉ số này thay đổi từ 1,5 đến 3, phụ thuộc vào mức độ thiếu máu và mức độ kích thích erythropoietin. Nếu có nguyên hồng cầu có nhân kết đặc ở máu ngoại biên thì điều đó chứng tỏ có hiện tượng giải phóng sớm các tế bào tiền thân của hồng cầu vào tuần hoàn. Trên tiêu bản thường lệ hồng cầu luối di chuyển xuất hiện nhiều đơn số trung bình và có nguyên hồng cầu da sặc. Số giảm sinh hồng cầu vượt phản ánh bằng số hồng cầu luối thấp một cách không thích hợp. Ngược lại, tăng hồng cầu sẽ gợi ý có tan máu. Trừ khi (1) đáp ứng hồng cầu luối quá nhanh thấy ở bệnh nhân xuất huyết, (2) tăng hồng cầu luối ở bệnh nhân sinh hồng cầu kém hồi phục (như bệnh nhân thiếu máu ác tính đã được tiêm vitamin B12 một tuần lễ trước), và (3) tăng hồng cầu luối từ nhẹ đến vừa phải (3 đến 7%) trong bệnh thiếu máu do giảm năng tạo vú xương, sự tăng giải phóng tế bào là hậu quả của biến đổi ở chất dẻo của tủy do khói u, xơ hóa hay u hạch. Các trường hợp ngoại lệ này thường dễ dàng được đánh giá trong chẩn đoán ban đầu bệnh nhân thiếu máu. Ngoài ra, một số xét nghiệm mô tả dưới đây giúp ích cho việc xác định tan máu. Dinh lượng bilirubin không kết hợp ở huyết thanh giúp ích chẩn

đoán tình trạng tăng và hồng cầu. Khi có thông tin rõ ràng, ta sẽ đi đến chẩn đoán nguyên nhân đặc hiệu. Ba loại thăm dò cơ bản bổ sung sau đây là những thăm dò có liên quan trọng máu chót trong tiếp cận ban đầu với bệnh nhân thiếu máu: tính chỉ số hồng

cầu, xét nghiệm tiểu bài máu ngoại biên, và trong nhiều trường hợp, xét nghiệm tủy xương.

**Các chỉ số hồng cầu** Có thể tính các chỉ số hồng cầu bằng cách xác định hematocrit, lượng huyết cầu tố, và số hồng cầu.

Bảng 53-1. Đánh giá bước đầu thiếu máu



Đo hematocrit hay thể tích khối huyết cầu là biện pháp đơn giản nhất và chính xác để xác định nồng độ hồng cầu trong máu. Nguyên tắc chung là lấy một mẫu máu chống đông vào một ống mao quản, một đầu bị kín và đem ly tâm. Thể tích khối huyết cầu là tỷ lệ của thể tích hồng cầu trên thể tích toàn bộ. Nồng độ huyết cầu tố có thể xác định bằng quang phổ kế, bằng phương pháp hấp thụ cyanmethemoglobin ở bước sóng đặc hiệu. Với kỹ thuật đếm hồng cầu tự động, nhiều chỉ số hồng cầu được tính rất chính xác, để thực hiện ở hầu hết các bệnh viện và khoa xét nghiệm lâm sàng. Máy tính điện tử tính trực tiếp số lượng hồng cầu (SLHC/mL) và thể tích hồng cầu trung bình (TTHCTB):

$$\text{TTHCTB (l)} = \frac{\text{Hematocrit (M)}}{(\text{SLHC/mL}) \times 10^{-9}}$$

Máy có thể tính thể tích khối huyết cầu (TTHCTB) từ TTHCTB và SLHC/mL. Ngoài ra, nồng độ huyết cầu tố được đo trực tiếp trên một kênh riêng. Nồng độ huyết cầu tố hồng cầu (NDHCTHC) được tính

nó sau:

$$\text{NDHCTHC (g/dL)} = \frac{\text{Hb(g/dL)}}{\text{Hematocrit (M)}}$$

Chỉ số hồng cầu thứ ba là huyết cầu tố trung bình hồng cầu (HCTTBHC) được xác định như sau:

$$\text{HCTTBHC (pg)} = \frac{\text{Hb(g/dL)}}{(\text{SLHC/mL}) \times 10^{-2}}$$

Khi dùng bằng máy tính điện tử, thì giá trị NDHCTTBHC không chắc chắn nên ít được dùng cho lâm sàng. Hệ thống tự động cung cấp đồng thời lượng huyết cầu tố, số lượng hồng cầu, thể tích khối huyết cầu và ba chỉ số hồng cầu (TTHCTB, NDHCTHC, và HCTTBHC).

Trong bảng 53-2, TTHCTB có lợi ích đặc biệt trong phân loại thiếu máu do giảm sinh hồng cầu. Thiếu máu hồng cầu nhỏ TTHCTB thấp. Xét nghiệm hiển vi thấy hồng cầu nhỏ, nhạt màu.

Bảng 83-2. Thiếu máu do giảm sinh hồng cầu

Chỉ số hồng cầu	Tùy	Xét nghiệm bổ sung	Chẩn đoán
Nhuộc sắc, hồng cầu nhỏ (TTHCTB giảm)	O sắc	Fe giảm, khả năng gắn sắt toàn phần tăng (KNGSTP)	Thiếu sắt
Hồng cầu to (TTHCTB tăng)	Sắc + Nguyên bào sátvòng	HbA2 tăng, Hbf tăng HbA2 giảm	$\beta$ -Thalassemi
Hồng cầu bình thường	Nguyên hồng chu không rõ	B12 huyết thanh giảm Thiếu toàn dịch vị	Thiếu vitamin B12
Dắng sắc, hồng cầu bình thường	Bình thường	Folat huyết thanh giảm Fe giảm, KNGSTP giảm Creatinin tăng Nghiệm pháp chúc năng gan bất thường T4 giảm	Thiếu máu do viêm nhiễm mạn tính
Nguyên hồng cầu có nhân kết đặc, hồng cầu hình giọt nước	Bất sản U thâm nhiễm, u lympho, v.v... Xơ hóa	Giảm toàn thể huyết cầu Giảm toàn thể hồng cầu	Thiếu máu do ure cao Thiếu máu do bệnh gan Thiếu máu do suy giáp trạng (phù viêm)
		Phosphatasen kiềm bạch cầu tăng	Đi sản tủy

Ngược lại, trong thiếu máu hồng cầu to, TTHCTB cao, xét nghiệm hiển vi thấy hồng cầu hình bầu dục to. Không như trong thiếu máu giảm sinh, gần như các thiếu máu tan máu có hồng cầu bình thường hay hồng cầu hơi to, do xu hướng có nhiều hồng cầu tròn. Trừ trường hợp thalassemi thể nặng, còn hồng cầu nhỏ thường kèm cơn tan máu nhanh.

**Xét nghiệm máu đục** Trong việc đánh giá bệnh nhân thiếu máu, thầy thuốc phải để thời gian để xem hình ảnh máu ngoài biến đổi nhuộm. Hình A5-1 đến A5-12 cho thấy những thí dụ về biến đổi hình thái hồng cầu gặp trong một số loại thiếu máu. Nhiều chi tiết có thể bỏ qua vì mục đích ban đầu xét nghiệm tiêu bản chỉ để phân loại bạch cầu. Ngoài ra, thầy thuốc làm sàng có thể quan sát tiêu bản với ý định quan sát kỹ những bất thường đặc hiệu. Như gợi ý ở trên, xét nghiệm cần xác định kỹ kích thước, màu sắc hồng cầu để xác định các chỉ số hồng cầu. Ngoài các trị số tính toán chỉ số hồng cầu ra, xét nghiệm hiển vi còn có thể phát hiện sự thay đổi kích thước hồng cầu (hồng cầu không đều)

hay hình dáng (hồng cầu biến dạng), những thay đổi này giúp ích cho việc chẩn đoán các loại thiếu máu đặc hiệu. Xét nghiệm máu dàn đặc biệt quan trọng để đánh giá bệnh nhân bị tan máu. Nếu hết thiếu máu tan máu có bất thường đặc hiệu về hình thái. Cuối cùng, xét nghiệm này còn có thể mang lại lợi ích không ngờ. Nếu phát hiện thấy cuộn hồng cầu thi huống tái chứng loạn protein - huyết xảy ra ở bệnh da u tủy. Xét nghiệm máu dàn có thể phát hiện dấu mối buộc dâu của tình trạng giảm tiểu cầu.

**Xét nghiệm tủy xương** Xét nghiệm hiển vi tủy xương thường được chỉ định trong các trường hợp thiếu máu chưa rõ nguyên nhân. Xét nghiệm tủy xương có ý nghĩa đặc biệt trong thiếu máu do giảm sinh. Đánh giá số lượng và chất lượng hồng cầu non có thể biết được thiếu hụt giảm sinh tế bào tiên phái hay không. Số lượng khai quật về tế bào, phân loại bình thường các tế bào có nhân trong tủy được trình bày trong phần phụ lục. Tỷ lệ bạch cầu tủy (M) trên hồng cầu

non (E) bình thường là vào khoảng 2:1, song có thể tăng giả tạo do lấp cả bạch cầu tuần hoàn vào. Tỷ lệ này tăng ở bệnh nhân có nhiễm khuẩn, phản ứng bạch cầu, tăng sinh ác tính tế bào tuỷ. Hiếm gặp hơn, tỷ lệ M/E tăng do giảm sinh đơn thuần các nguyên hồng cầu. Tỷ lệ M/E giảm, chứng tỏ có sự tăng sản động hồng cầu tuy (thầy trong tan máu hay chảy máu) hay tạo hồng cầu không hiệu năng (như trong thiếu máu nguyên hồng cầu không lò và thiếu máu nguyên hồng cầu sắt). Về hình thái, có thể thấy hiện tượng kẽm trưởng thành như thiếu máu nguyên hồng cầu không lò. Xét nghiệm tùy trường cũng rất quan trọng để phát hiện những thâm nhiễm tế bào như trong bệnh bạch cầu, u lympho hay u da tuỷ. Để xác định bệnh u, xơ hóa hay bệnh u hat thường phải làm sinh thiết. Một số tiêu bản tùy phải nhuộm xanh Prussian. Ngoài ra, để đánh giá dự trữ sắt, cần nhuộm sắt để tìm các nguyên bào sắt.

#### THIẾU MÁU DO MẤT MÁU

Biểu hiện lâm sàng thiếu máu do mất máu thay đổi tùy theo vị trí, mức độ và tốc độ chảy máu. Chảy máu bạo phát (fulminant) cấp diễn gây sốc giảm thể tích, ngược lại chảy máu kín đáo mạn tính thì gây thiếu máu thiếu sắt.

Biểu hiện chung của bệnh nhân chảy máu cấp là các dấu hiệu và triệu chứng thiếu oxy và giảm thể tích thủ phái. Tùy mức độ trầm trọng của quá trình mất máu, bệnh nhân bị ùm yếu, mệt mỏi, đau đầu nhẹ, sảng sở hay hôn mê, xanh xao, vã mồ hôi và kích thích. Trường hợp mất máu cấp thi có biểu hiện tim mạch (chương 29). Bệnh nhân hạ huyết áp, tim đập nhanh, suy ống với mức độ chảy máu. Đánh giá các triệu chứng khi thay đổi tư thế cũng giúp ích trong việc đánh giá bệnh nhân mất máu cấp. Nếu mạch tăng 25% hay hơn, huyết áp tim thu giảm từ 20mmHg trở lên khi thay đổi tư thế nằm sang tư thế ngồi, chứng tỏ bệnh nhân bị giảm thể tích máu rõ (nhiều máu trên 1000ml), đối với truyền thay thế tức thì. Mất máu cấp trên 1500ml, sẽ dẫn đến suy tim mạch.

Nếu mất máu cấp và nhanh xảy ra thì thể tích khai huyết cầu hay huyết cầu tố máu ngoại biên giảm không rõ, vì khai hồng cầu và thể tích huyết tương giảm song song. Bạch cầu thường tăng vừa phải và có công thức "chuyển trái". Tiêu cầu có thể tăng cả trong trường hợp chảy máu cấp lẫn mạn tính. Vài

ngày sau khi chảy máu cấp, hồng cầu lười thường tăng, đôi khi có nguyên hồng cầu ở máu ngoại biên. Vì hồng cầu trê nhiều hơn hồng cầu già nên chỉ số hồng cầu hơi lớn (TTHCTB = 95 đến 105%). Hồng cầu lười tăng nếu tiếp tục mất máu, cho tới khi dự trữ sắt tiêu kiệt. Trường hợp chảy máu trong có thể có tăng bilirubin không kết hợp, do tăng dị hóa hem từ hồng cầu ở ngoài mạch. Những bệnh nhân mất máu cấp diễn đường dạ dày-ruột thường tăng nitrogen ure máu do giảm dòng máu qua thận và có thể do hấp thu protein từ máu bị tiêu hủy.

Điều quan trọng đối với bệnh nhân mất máu là phải tiến hành điều trị thay thế kịp thời, không để chậm trễ. Cần đặt một đường truyền tĩnh mạch. Trong khi định nhóm máu và làm phản ứng chéo, có thể cho truyền dung dịch muối, lactat Ringer hay dung dịch dạng keo như albumin 5% để điều trị giảm thể tích. Sau đó truyền máu toàn phần càng sớm càng tốt. Theo dõi những dấu hiệu sống và áp lực tĩnh mạch trung tâm để xác định số lượng bù thể tích cho thích hợp. Trong khi tiến hành các biện pháp cấp cứu, phải chẩn đoán vị trí xuất huyết. Nếu chảy máu không giải thích được, phải tiến hành thăm dò đồng mào. Để xác định chảy máu đường dạ dày-ruột có khi cần phải đưa một ống thông mũi-dạ dày để thăm dò. Thăm dò điện quang có thể xác định được vị trí chảy máu ruột cũng như chảy máu sau phúc mạc.

Mất máu mạn tính thường do tổn thương ở đường dạ dày-ruột hay tử cung. Xét nghiệm phân tìm máu kén đáo (khô thầy) có quan trọng để chẩn đoán thiếu máu. Khi cần thiết phải xét nghiệm hàng loạt mẫu phân trong một thời gian dài, vì chảy máu ở dạ dày-ruột thường xảy ra từng lúc. Những biểu hiện huyết học của mất máu mạn tính là những biểu hiện của thiếu máu thiếu sắt, được mô tả chi tiết ở chương 284.

#### THIẾU MÁU DO GIẢM SINH HỒNG CẦU

Như trong bảng 33-2, những chỉ số hồng cầu rất hữu ích để phân loại thiếu máu do giảm sinh hồng cầu. Có thể phân ra ba nhóm chủ yếu: hồng cầu nhỏ, hồng cầu to và hồng cầu bình thường.

Thiếu máu hồng cầu nhỏ bao gồm thiếu máu thiếu sắt (chương 284), thiếu máu nguyên hồng cầu sắt (chương 284) và thalassemia (chương 285). Nói chung, thiếu máu hồng cầu nhỏ là biểu hiện của sự tổng hợp không hiệu quả ba thành phần chủ yếu của

huyết cầu tố: sắt, porphyrin và globin. Vì huyết cầu tố chiếm trên 90% protein trong hồng cầu, do đó khi thiếu hụt tổng hợp huyết cầu tố thì hồng cầu nhỏ, nhạt màu. Sự sinh hồng cầu cũng không hiệu quả một phần (chương 283). Thêm vào đó, thiếu máu do viêm nhiễm mạn tính và bệnh ác tính, hồng cầu cũng hơi nhỏ (chương 286), nguyên do vì thiếu sắt. Tuy nhiên, trong các trường hợp này đa số là hồng cầu bình thường, như trong bảng phân loại 53-2. Định lượng sắt huyết thanh, khả năng gắn sắt toàn phần và đánh giá dự trữ sắt ở tuy sê giúp chẩn đoán phân biệt những bệnh thiếu máu này.

**Thiếu máu hồng cầu to** thường phối hợp với nguyên hồng cầu không lồi ở tuy. Nếu hết các trường hợp do thiếu vitamin B12 hay acid folic đều gây suy giảm sao chép DNA, đặc biệt ở những tế bào có tỷ lệ đổi mới cao. Vì sự trưởng thành của nhân chậm hơn sự phát triển của xương bào, nên trong tuy xương sản sinh nhiều hồng cầu to. Thiếu máu nguyên hồng cầu không lồi được đề cập tóm tắt trong chương 285. Cũng như thiếu máu hồng cầu nhỏ, thiếu máu hồng cầu to là do kém trưởng thành phối hợp với sinh hồng cầu không hiệu năng. Hồng cầu to tăng vừa phải còn thấy ở bệnh nhân bị bệnh gan, giảm năng giáp trạng, mất máu cấp, thiếu máu tan máu, thiếu máu bút sán, nghiện rượu. Trong các trường hợp này không thấy nguyên hồng cầu ở tuy. Những hồng cầu to trong bệnh gan, giảm năng suy giáp còn liên quan với tăng lắng đọng lipid ở màng hồng cầu nữa.

**Thiếu máu giảm sinh hồng cầu bình thường** bao gồm một nhóm bệnh khác nhau. Như trong bảng 53-2, nhóm bệnh này có thể chia thành hai loại: thủ phát sau một số bệnh cơ bản và do bệnh ở tuy xương.

Bệnh nguyên thủy ở tuy xương có thể chẩn đoán bằng xét nghiệm chọc hút và sinh thiết tuy. Trong nhóm thiếu máu này thường có kèm giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Giảm toàn bộ huyết cầu ở mức nhẹ có thể thấy trong cường lách và thiếu máu nguyên hồng cầu không lồi. Thiếu máu bút sán và giảm năng tạo tuy xương sẽ đề cập trong chương 289.

Chẩn đoán thiếu máu thủ phát sau một số bệnh cơ bản thường không phức tạp. Trước trường hợp thiếu máu hồng cầu bình thường mà chưa giải thích được

thì phải tìm ngay bệnh cơ bản như suy thận mạn, nhiễm khuẩn, hay bệnh phì niêm. Nếu có các tình trạng bệnh như trên, người thầy thuốc bắt buộc phải tìm xem có các yếu tố khác như mất máu hay thiếu dinh dưỡng góp phần làm bệnh nhân thiếu máu không. Nói chung thiếu máu do bệnh gan, viêm nhiễm mạn tính hay bệnh nội tiết thường chỉ vừa phải. Song, không như các thiếu máu "thủ phát" khác, thiếu máu do suy thận mạn có thể nặng. Tất cả các loại thiếu máu này được bàn đến chi tiết hơn trong chương 286.

### THIẾU MÁU TAN MÁU

Thiếu máu tan máu (Bảng 53-3) gặp ít hơn thiếu máu do giảm sinh hồng cầu. Mặc dù thiếu máu tan máu là một nhóm thiếu máu gồm nhiều bệnh khác nhau, song biểu hiện lâm sàng thiếu máu tan máu có nhiều điểm chung giống nhau. Những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhân thiếu máu tan máu đã được nêu tóm tắt ở phần trên.

Hàng loạt nghiệm pháp xác định sự tăng phânh hồng cầu. Dếm hồng cầu luân là một nghiệm pháp đơn giản có giá trị nhất. Ở bệnh nhân tan máu, hồng cầu luân luôn luôn tăng. Có nhiều loại nghiệm pháp huyết thanh và nước tiểu để giúp xác định sự xuất hiện và mức độ tan máu. Haptoglobin và bilirubin không kết hợp là xét nghiệm đặc biệt có giá trị (Bảng 53-1). Những nghiệm pháp khác được mô tả chi tiết trong chương 287 và tóm tắt trong bảng 287-2.

### Phân loại thiếu máu tan máu

Khi đã xác định có tan máu, một loạt các xét nghiệm có giá trị xác định chẩn đoán đặc hiệu. Một số xét nghiệm đó được liệt kê trong bảng 53-3. Không có lĩnh vực nội khoa nào khác lại có thể có thêm đồ chẩn đoán chi tiết hơn và có hiệu quả hơn. Các thầy thuốc lâm sàng cần sử dụng theo trình tự các nghiệm pháp sẵn có. Nhóm bệnh phức tạp này sẽ dễ được tiếp cận chẩn đoán như sử dụng cách phân loại ngắn gọn và dễ thực hiện. Thiếu máu tan máu có thể phân nhóm trong nhiều cách: bẩm sinh với mắc phải, trong mạch với ngoài mạch, hay khuyết tật cấu trúc giải phẫu của hồng cầu, các loại thiếu máu tan máu khác được mô tả trong chương 287.

**Bảng 52-3. Thiếu máu tan máu**

Tiêu bản máu đản	Xét nghiệm bổ xung	Chẩn đoán
Hồng cầu mảnh hình chụp		Thiếu máu tan máu do chấn thương
Hồng cầu hình cầu	Nghiệm pháp Coombs+	Thiếu máu tan máu miễn dịch
	Súc bOWL thẩm thấu tăng	Hồng cầu hình cầu di truyền
Hồng cầu hình cưa	Nghiệm pháp chúc năng gan bất thường	Thiếu máu hồng cầu hình cưa
	Tiêu Sucroza +	Dái huyết cầu tổ kinh phát ban đêm
Hồng cầu hình liềm	Tiêu bản hồng cầu hình liềm	Hội chứng hồng cầu hình liềm
Hồng cầu hình bia	Điện di huyết cầu tố bất thường	HbC,D,v.v...
Thể Heinz	Điện di Hb bất thường	Thiếu máu tan máu thể Heinz hắc sinh
	G6PD giảm	Thiếu Gluco 6 phosphat dehydrogenaza(G6PD).

**PHƯƠNG DIỆN ĐIỀU TRỊ**

Cũng như các bệnh khác, điều trị thiếu máu có hiệu quả hay không còn phụ thuộc chẩn đoán, không có lý do gì cho các thuốc tạo máu như sắt, vitaminB12, hay axit folic khi chưa có bằng chứng hay biết trước có thiếu các chất đó. Mặc dù việc cho病人bôi vitamin B12 không gây độc song đã làm cho cả thầy thuốc lẫn bệnh nhân yên lòng một cách sai lầm. Ngoài ra, sử dụng không hợp lý các chế phẩm sắt trong thời gian dài có thể có hại, gây ra tình trạng thừa sắt. Còn pyridoxin chỉ dùng cho bệnh nhân thiếu máu nguyên hồng cầu sắt.

Nhiều loại thiếu máu có thể chữa khỏi nếu nguyên nhân thúc đẩy bệnh được phát hiện và loại trừ. Nếu thuốc hay độc tố là nguyên nhân, thì khi loại bỏ thuốc hay hóa chất đó, bệnh sẽ hoàn toàn bình phục.

Hậu quả của thiếu máu "thứ phát" phụ thuộc bệnh có bùn có thể chữa được hay không. Thiếu máu do bệnh nội tiết hay nhiễm khuẩn có thể đáp ứng thuận lợi với việc điều trị hợp lý. Thiếu máu do bệnh ác tính đôi khi chữa khỏi khi khởi u ban đầu được loại bỏ. Một trong những kết quả ngoan mục của ghép

thành công là "thiếu máu do ure cao" được chữa khỏi túc thi. Trong các bệnh mạn tính như xơ gan hay viêm khớp dạng thấp, thiếu máu hầu như tồn tại cùng với bệnh chính.

Những bệnh nguyên thủy tại tủy xương như thiếu máu bất sản, hay thiếu máu do giảm năng tạo tủy xương thường không hồi phục và phải điều trị bằng các biện pháp hỗ trợ. Các androgen đôi khi được sử dụng để điều trị nhóm thiếu máu này, song hiệu quả còn giới hạn. Nhiều bệnh nhân phải truyền hồng cầu và tiểu cầu. Vì những bệnh này có tiền lượng xấu nên điều hợp lý là tiếp cận điều trị tiệt căn như đã mô tả trong chương 290 và 291, ghép tủy xương và thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng để điều trị các trường hợp thiếu máu bất sản nặng và bệnh bạch cầu cấp.

Cần cẩn nhắc một số yếu tố để xem bệnh nhân có phải truyền máu hay không. Ngay cả và biến chứng của truyền các sản phẩm máu được nêu trong chương 282. Bệnh nhân thiếu máu mạn tính, lâu năm có thể bù trừ bằng nhiều cách, dễ dàng ở trên trong chương này. Tình trạng giảm khói hồng cầu đáng kể có thể chịu đựng tốt được, nhất là ở bệnh nhân trẻ hay ít di lại. Ở khi phải chỉ định truyền máu cho

bệnh nhân thiếu máu mạn tính mà huyết cầu tố bằng hay trên 9g/dL. Có thể tiết kiệm truyền máu cho bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt với các yếu tố đặc hiệu như sắt, acid folic hay vitamin B12. Nếu thiếu máu gây suy tim sung huyết từng đợt hay thiếu máu cơ tim, phải chỉ định truyền khối hồng cầu ngay, song phải thận trọng. Nói chung chỉ truyền máu toàn phần cho bệnh nhân giảm thể tích máu. Corticosteroid chỉ có vai trò giới hạn trong điều trị thiếu máu, nó không có tác dụng kích thích sinh hồng cầu. Glucocorticoid, liều cao được chỉ định để điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch, ban xuất huyết huyết khối giảm tiểu cầu và thiếu máu hồng cầu hình cua. Một khác, steroid phải chỉ định hạn chế, trừ trường hợp bắt buộc phải dùng.

Cắt lách được chỉ định để điều trị một số thiếu máu tan máu. Kết quả cắt lách liên quan với mức độ bối thường hay khuyết tật ở hồng cầu. Cắt lách hầu như chữa khỏi bệnh tăng hồng cầu hình cầu di truyền. Cắt lách có thể có một số hiệu quả trong bệnh nhân thiếu máu tan máu miễn dịch, lách to sang huyết, thiếu máu hồng cầu hình cua và một số bệnh huyết cầu tố và bệnh enzym. Lách to cũng được đề cập đến trong điều trị ban xuất huyết khối-giảm tiểu cầu. Biến chứng và tử vong do phẫu thuật cắt lách chọn lọc rất ít. Hầu hĩnh có bệnh nhân bị áp xe dưới cơ hoành trái. Sau cắt lách, trẻ nhỏ dễ có nguy cơ bị nhiễm khuẩn huyết nặng. Biến chứng này rất hiếm ở ngoài lâm. Sau cắt lách thường có tăng tiểu cầu sốm, nhưng thường chỉ thoáng qua. Ở bệnh nhân tiếp tục tan máu hay bệnh tăng sinh tủy (chương 289), tình trạng tăng tiểu cầu thường tồn tại lâu, có thể gây hiện tượng huyết khối tắc mạch.

## 54. CHÁY MÁU VÀ HUYẾT KHỐI

Xuất huyết, huyết khối trong mạch và nghẽn mạch là những biểu hiện lâm sàng của nhiều bệnh. Hệ thống cầm máu làm hạn chế tình trạng mất máu do tác động điều hòa của các yếu tố thành mạch, tiểu cầu tuần hoàn và các protein huyết tương. Song, khi bệnh hay chấn thương gây thương tổn các động mạch và tĩnh mạch lớn thì có thể gây chảy máu nhiều, mặc dù hệ thống cầm máu bình thường. Lí giải hơn, xuất huyết do một bẩm sinh hay mắc phải

của chính bộ máy cầm máu. Phần lớn những bệnh chảy máu này hiện nay đã được nhận biết.

Ngoài ra, rối loạn hệ thống cầm máu còn gây ra huyết khối và nghẽn mạch, làm giảm luồng máu tới các bộ phận dễ nguy hiểm như não và cơ tim. Mặc dù còn ít hiểu biết về sinh lý bệnh của huyết khối hơn suy giảm cầm máu, song, ta vẫn nhận biết được một số nhóm bệnh nhân có thiên hướng dễ bị huyết khối và nghẽn mạch; như những bệnh nhân (1) bất động sau phẫu thuật (2), suy tim sung huyết mạn tính, (3) bệnh xơ mạch, (4) bệnh ác tính, hay (5) người có thai. Phần lớn những bệnh nhân "dễ bị huyết khối" đó không phát hiện rõ rối loạn cầm máu. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân lại thấy có "tình trạng dễ tăng đông" hay "tiền huyết khối", dễ bị huyết khối tái diễn.

Những biểu hiện chủ yếu của rối loạn cầm máu gây chảy máu hay huyết khối được thảo luận ở phần dưới, cùng với phân tiếp cận chẩn đoán làm sàng và đánh giá bệnh nhân. Tiền sử bệnh nhân, cũng như cách xuất hiện xuất huyết, vị trí xuất huyết, tiền sử chảy máu gia đình, tiền sử dùng thuốc sẽ giúp chẩn đoán đúng bệnh. Khám thực thể có thể xác định được chảy máu ở da hay biến dạng khớp do tụ máu khớp trước đây. Tuy vậy, cuối cùng thì các rối loạn chảy máu cũng được chẩn đoán nhờ các xét nghiệm. Trước hết người ta dùng các thử nghiệm sàng lọc tổng quát để xác định một bệnh hệ thống, sau đó bổ sung các xét nghiệm đặc hiệu về các yếu tố đông máu, chức năng tiểu cầu để đi tới chẩn đoán chính xác.

Có thể nhận biết được bệnh nhân có tình trạng dễ tăng đông hay tiền huyết khối bằng cách khai thác tiền sử cẩn thận. Có ba dấu mối quan trọng để chẩn đoán: (1) có nhiều đợt huyết khối tắc mạch không có yếu tố tiền đề rõ ràng, (2) tiền sử huyết khối gia đình, và (3) có bằng chứng huyết khối tắc mạch lúc tuổi trưởng thành và khi còn trẻ. Tuy vậy, chưa có thử nghiệm sàng lọc làm sàng nào có ích đối với tình trạng tiền huyết khối cả, song, một số rối loạn tiền huyết khối có thể được chẩn đoán bằng các thử nghiệm miễn dịch, chức năng đặc hiệu.

### CẦM MÁU BÌNH THƯỜNG

Muốn chẩn đoán và điều trị chính xác bệnh nhân chảy máu hay huyết khối, cần hiểu biết bệnh sinh cầm máu. Quá trình cầm máu có thể chia cầm máu sơ cấp và cầm máu thứ cấp. Khi chấn thương, phẫu

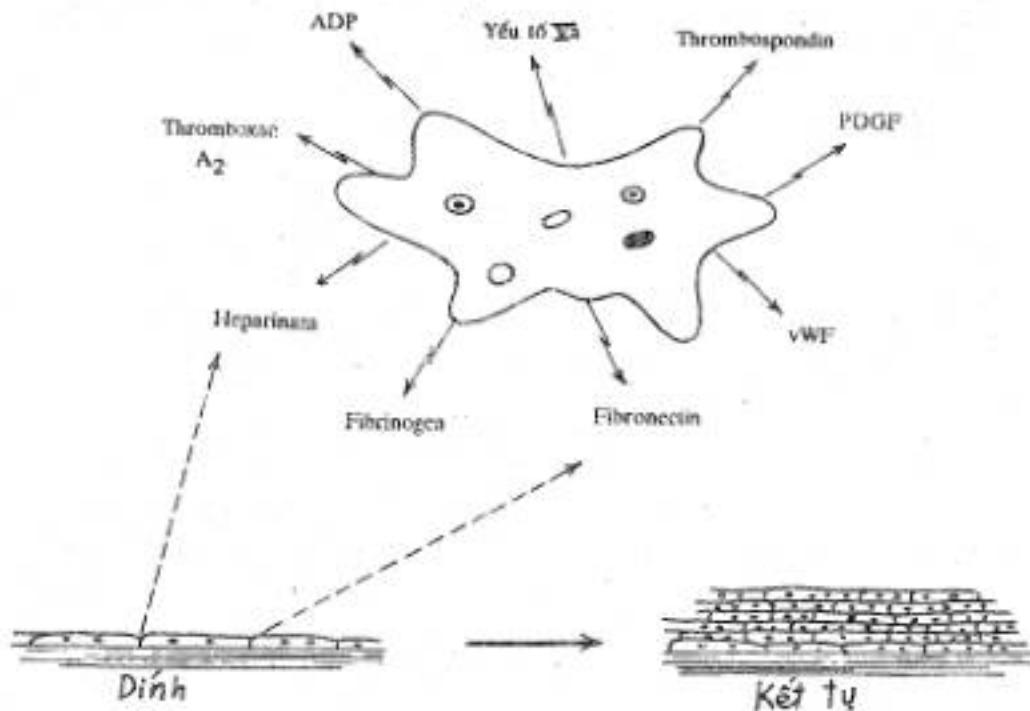
thuật hay bệnh làm phá vỡ lớp nội mô mạch máu, máu thoát ra từ chức liên kết dưới nội mô. *Cầm máu sơ cấp* bao gồm sự hình thành nhanh những mảng tiểu cầu ở nơi tổn thương. Quá trình này xảy ra nhanh trong vòng vài phút sau khi tổn thương và rất quan trọng để cầm máu từ mao mạch, động mạch và tĩnh mạch nhỏ (xem hình 54-1). *Cầm máu thứ phát*, hay sự hình thành fibrin, là hiệu quả phản ứng của hệ thống đông máu trong huyết tương, đòi hỏi một thời gian dài hơn để hoàn tất. Ở giai đoạn này, fibrin làm vững chắc thêm mảng cầm máu ban đầu. Điều này hết sức quan trọng đối với những mạch máu lớn và phòng ngừa chảy máu thứ phát nhiều giờ hay nhiều ngày sau chấn thương ban đầu. Mặc dù hai hiện tượng cầm máu đều trên tách biệt nhau, song, thực tế cầm máu sơ cấp và thứ cấp liên kết chặt chẽ với nhau. Chẳng hạn, các tiểu cầu được

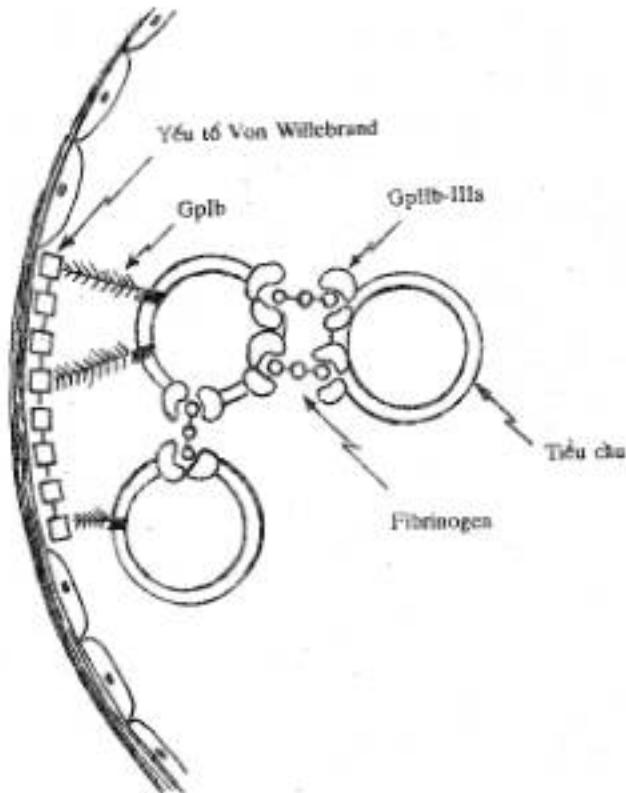
hoạt hóa, các phản ứng đông máu được gia tốc, các sản phẩm đông máu như thrombin kích thích sự kết tụ tiểu cầu.

Cầm máu sơ cấp có hiệu quả đòi hỏi ba điều kiện: dinh tiểu cầu, giải phóng hạt và kết tụ tiểu cầu. Trong vòng vài giây sau chấn thương, tiểu cầu dinh dưỡng sợi collagen ở mao mạch dưới nội mô. Như trong hình 54-2, hiện tượng này được yếu tố Von Willebrand - một glyco-protein kết định tác động, khiến tiểu cầu vẫn dinh dưỡng vào thành mạch. Yếu tố Von Willebrand thực hiện chức năng này bằng cách tạo ra một cầu nối giữa các vị trí của thực thể tiểu cầu với sợi collagen dưới nội mạc. Tiểu cầu bám dinh sản sinh ra các chất trung gian như mô tả ở hình 54-1.

**Hình 54-1.** Sơ đồ thể hiện những hiện tượng chủ yếu trong cầm máu ban đầu. Trước tiên là hiện tượng bám dinh của tiểu cầu trong lúc giữa tiểu cầu với bề mặt không phải tiểu cầu như dưới nội mạc mạch máu. Sau đó là sự hoạt hóa và chẽ tiết của tiểu cầu. Một số sản phẩm do tiểu cầu chẽ tiết ra được mô tả như ADP - Adenosin diphosphat PDGF; yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu, vWF - yếu tố Von Willebrand. Cuối cùng là hiện tượng tiểu cầu đã hoạt hóa gắn vào một lớp dinh trong quá trình kết tụ tiểu cầu.

### Hoạt hóa / Chẽ tiết





Hình 54-2. Cơ sở phần tử của hiện tượng dính và kết tủa tiểu cầu. Sự dính của tiểu cầu vào lớp dưới nội mô mạch máu do tác động của yếu tố Von Willebrand, tạo ra cầu nối giữa sợi collagen ở thành mạch với các thụ thể nằm trên glycoprotein Ib của tiểu cầu (Gplb). Tương tự, sự kết tủa tiểu cầu được xác định bởi fibrinogen liên kết những tiểu cầu kề dì với các thụ thể nằm trên phức hợp glycoprotein IIb-IIIa của tiểu cầu (GpIIb-IIIa).

Cũng như các tế bào khác, sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu được điều hòa bởi những thay đổi ở mức độ các nucleotid vòng, luồng vào của calci, thủy phân phospholipid ở màng và phosphoryl hóa của các protein chủ chốt trong tế bào. Các cách chuyển hóa thích hợp được mô tả trên hình 54-3 và 54-4, việc gắn các chủ vận như epinephrin, collagen hay thrombin vào các thụ thể bề mặt tiểu cầu hoạt hóa hai loại enzym ở màng-phospholipaza C và phospholipaza A. Những enzym này xúc tác sự giải phóng acid arachidonic từ hai trong các màng phospholipid chủ yếu, phosphatidylinositol và phosphatidylcholin.

Ban đầu, một lượng nhỏ acid arachidonic giải phóng được biến đổi thành thrombosan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), rồi TXA<sub>2</sub> có thể làm hoạt hóa phospholipaza C. Sự hình thành TXA<sub>2</sub> từ acid arachidonic được điều

hòa bởi enzym cyclooxygenaza (xem hình 54-3), men này bị ức chế bởi aspirin và những thuốc chống viêm không phải steroid. Sự ức chế tổng hợp TXA<sub>2</sub> là nguyên nhân phổ biến gây chảy máu, cũng là cơ sở tác động của một số thuốc chống huyết khối.

Quá trình thủy phân phospholipid, phosphatidylinositol 4,5-biphosphat (PIP<sub>2</sub>) màng, sản sinh diacylglycerol (DAG) và inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>), làm trung gian cho sự chuyển vận calci vào trong dung dịch bao xung tiểu cầu và kích thích hiện tượng phosphoryl hóa của các chuỗi nhẹ myosin. Các chuỗi này tương tác với actin khiến sự vận động của hạt và sự thay đổi hình dáng tiểu cầu được dễ dàng. DAG hoạt hóa protein-kinase C, đến lượt mình enzym này: phosphoryl hóa một protein 47.000 dalton, có vai trò kiểm soát sự chế tiết các hạt tiểu cầu.

Có một cơ chế tăng bằng tính vi kiểm soát tốc độ và mở rộng phạm vi hoạt hóa tiểu cầu, được mô tả trên hình 54-3. TXA<sub>2</sub> là một sản phẩm acid arachidonic của tiểu cầu làm tăng hoạt tính của phospholipaza C, kích thích sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu. Ngược lại, prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), một sản phẩm acid arachidonic của tế bào nội mô thì ức chế hoạt tính của phospholipaza C bằng cách tăng nồng độ AMP vòng bên trong tiểu cầu, đến lượt mình các AMP này ức chế hoạt tính của tiểu cầu. Các con đường điều hòa sự hoạt hóa và chế tiết cũng diễn ra tương tự trong các tế bào khác.

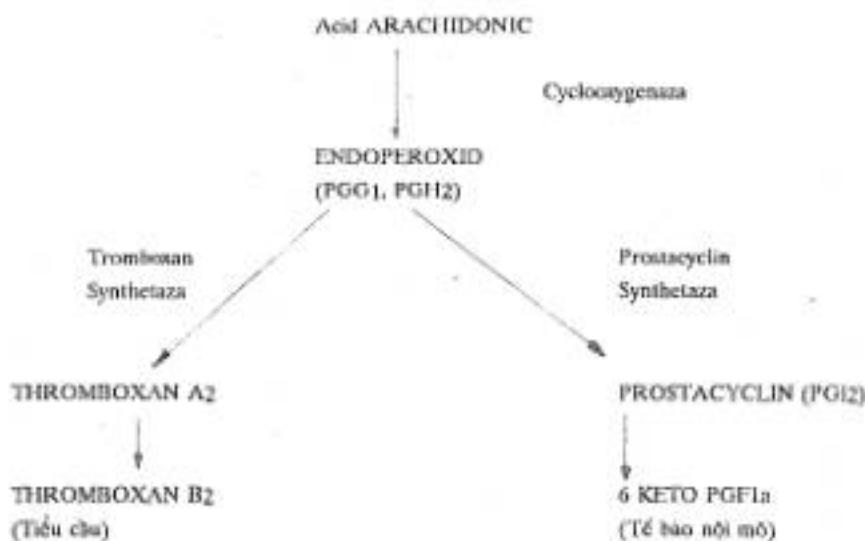
Tiếp theo sự hoạt hóa các tiểu cầu chế tiết các hạt của chúng đổ vào huyết tương. Các glycosidaza nội sinh và một enzym tách heparin được giải phóng từ các tế bào tiểu cầu, calci, serotonin và adenosin diphosphat (ADP) được giải phóng từ những đám hạt dày đặc; và một số protein bao gồm yếu tố Von Willebrand, fibronectin, thrombospondin, protein trung hòa heparin (yếu tố 4 tiểu cầu) được giải phóng từ những hạt alpha. ADP được giải phóng làm thay đổi bề mặt tiểu cầu, để fibrin có thể gắn chặt với phức hợp tạo ra bởi màng glycoprotein IIb

và IIIa, và gắn các tiểu cầu kề đó vào nút cầm máu (hình 54-2).

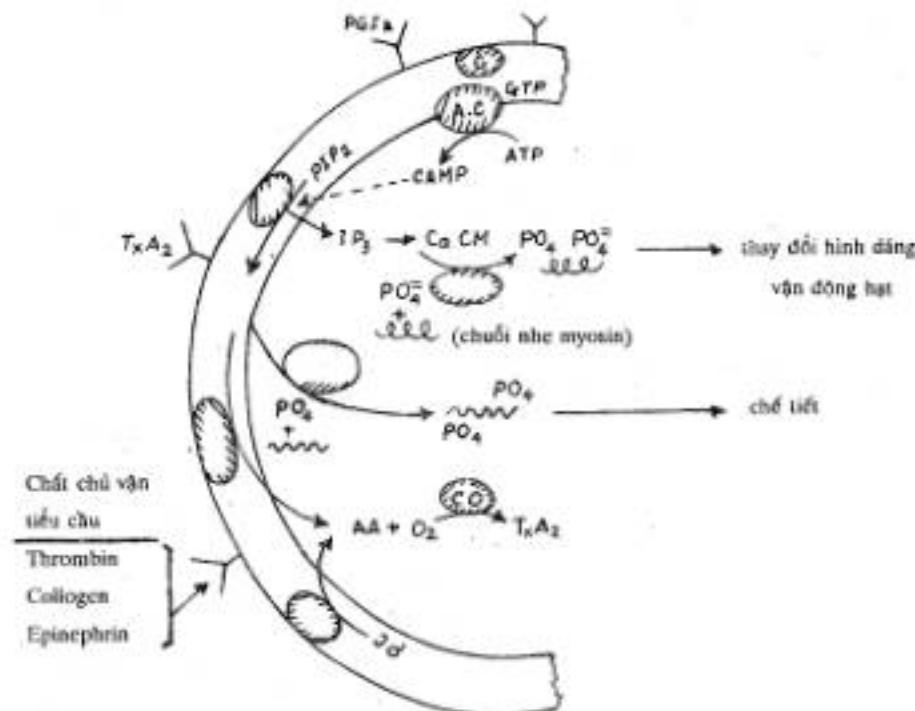
Yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF), một protein hạt alpha khác, kích thích sự tăng trưởng và sự di chuyển của nguyên bào sợi và những tế bào cơ tròn bên trong thành mạch; đây là một giai đoạn quan trọng của quá trình hồi phục.

Trong khi nút cầm máu ban đầu dương hình thành, thì các protein đông máu ở huyết tương được hoạt hóa để khởi động hiện tượng cầm máu thứ cấp. Bức tranh toàn cảnh của sơ đồ đông máu, bao gồm vai trò của đủ loại các chất ức chế, được mô tả trong hình 54-5. Con đường đông máu có thể cắt đoạn thành một loạt các phản ứng (phác họa trong hình 54-6), dẫn đến việc sản sinh đầy đủ thrombin để chuyển một phần nhỏ fibrinogen huyết tương thành fibrin. Mỗi phản ứng đối với phải hình thành một phức hợp gắn ở bề mặt, biến những protein tiền thân bất hoạt thành các proteaza hoạt động, bằng cách thủy phân protein có giới hạn, và được điều hòa bởi huyết tương cùng với các dòng yếu tố tế bào và calci.

Hình 54-3. Sự phát sinh thromboxan A<sub>2</sub> trong tiểu cầu và prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) trong tế bào nội mô.



**Hình 54-4.** Cơ sở hóa sinh của sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu. Sự kết hợp giữa các chất chủ vận như thrombin, epinephrin hay lưới collagen gây ra một chuỗi hiện tượng làm thủy phân phospholipid màng, ác chế adenylyl cyclase, huy động calci trong tế bào và phosphoryl hóa protein trong tế bào. Kết quả làm thủy đổi hình dáng, vận động hạt tinh thể thống vĩ quan, sinh ra các chất trung gian như thromboxan A<sub>2</sub> và chế tiết các hạt. Các chữ viết tắt: A.C: adenylyl cyclase; G: protein gắn guanin nucleotid; PIP<sub>2</sub>: phosphatidyl-inositol 4,5-biphosphat; PLC: phospholipaza C; DAG: diacylglycerol; PLA<sub>2</sub>: phospholipaza A<sub>2</sub>; PC: phosphatidylcholin; AA: acid arachidonic; CO<sub>2</sub>: cyclooxygenase; O<sub>2</sub>: oxygen; IP<sub>3</sub>: inositol triphosphat; cAMP: AMP vòng; Ca-CM: phức hợp calci-calmodulin; MLCK: myosin light chain kinase (kinase myosin chuỗi nhẹ).



**Phản ứng I**, là giai đoạn nội sinh hay giai đoạn tiếp xúc của động máu, ba loại protein của huyết tương, yếu tố Hageman (yếu tố XII), kininogen trong lượng phản ứng cao (HMWK: high-molecular-weight-kininogen) và prekallikrein (PK), tạo ra một phức hợp cùng với collagen dưới màng. Sau khi gắn với HMWK, yếu tố XII chuyển từ tư thế thành một protein có hoạt động tính (XIIa), làm PK chuyển thành kallikrein và yếu tố XI chuyển thành thể hoạt động (Xia), kallikrein kích thích XII thành XIIa, còn XIIa tham gia vào phản ứng đông máu tiếp theo.

Phản ứng 2, chuẩn bị cho quá trình thứ hai để khởi động dòng máu bằng cách biến yếu tố VII thành một proteaza hoạt động. Trong quá trình nội sinh hay quá trình phụ thuộc yếu tố iô, chức này, một phức hợp được hình thành bởi yếu tố VII, calcit và

yếu tố tố chất đó là diprotein có mặt ở bất cứ màng tế bào nào, bộc lộ ra khi tổn thương tế bào. Yếu tố VII và ba protein đông máu khác-như yếu tố hai (prothrombin), IX và X-đều có sự hiện diện của canxi và vitamin K cho hoạt tính sinh học. Những protein này được tổng hợp ở gan, tại gan carboxylaza phụ thuộc vitamin K xúc tác một hợp chất biến đổi chuyển dạng bằng cách gắn thêm một nhóm carbonyl thứ hai vào một số acid glutamic còn dư lại. Từng đôi những acid di- $\gamma$ -carboxyglutamic (Gia) dư này gắn với canxi, làm cho các protein trên gắn chặt vào bề mặt phospholipid mang điện âm. Sự ức chế biến đổi chuyển dạng này bằng các chất đối kháng vitamin K (như Warfarin) là cơ sở cho hầu hết các phương pháp điều trị chống đông.

Phản ứng J, yếu tố X được hoạt hóa bởi các protein

sinh ra ở hai phản ứng trước. Một mội, một phức hợp calci-và lipid phụ thuộc được hình thành giữa các yếu tố VIII, IX và X. Trong phức hợp này, trước tiên yếu tố IX biến thành IXa bởi yếu tố Xla sinh ra bằng con đường nội sinh (phản ứng 1). Rồi yếu tố X được hoạt hóa bởi yếu tố IXa phối hợp với yếu tố VIII. Ngoài ra, yếu tố X có thể được hoạt hóa trực tiếp bởi yếu tố VIIa sinh ra qua con đường ngoại sinh (phản ứng 2). Yếu tố X hoạt hóa là mối liên kết quan trọng giữa con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh (xem hình 54-5).

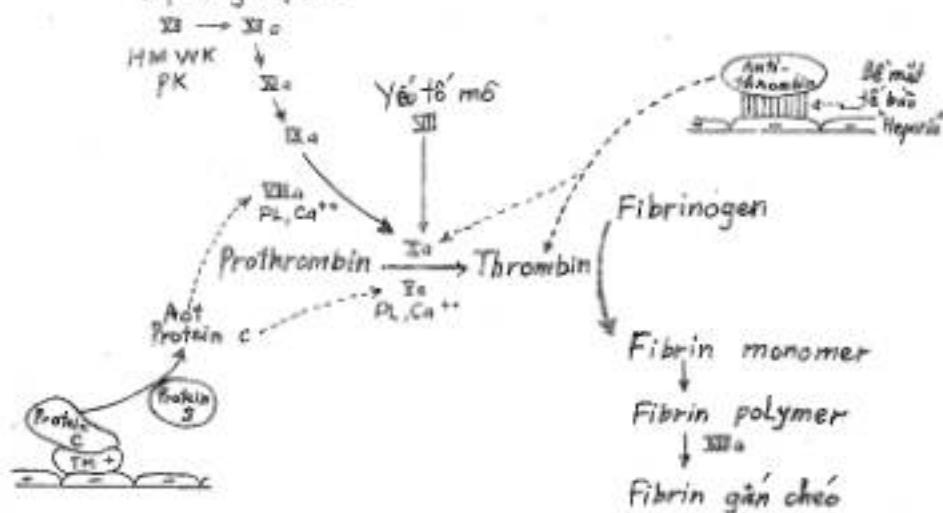
**Phản ứng 4:** Buộc cuối cùng, chuyển prothrombin thành thrombin với sự có mặt của yếu tố V, calci và phospholipid. Mặc dù sự biến đổi prothrombin có thể diễn ra trên cả hai các bề mặt giàu phospholipid tự nhiên và nhân tạo, song nó tăng nhanh hàng nghìn trên bề mặt tiểu cầu đã hoạt hóa. Thrombin, sản phẩm ở giai đoạn phản ứng này, có nhiều chức năng cầm máu, vai trò chủ yếu của thrombin trong quá trình cầm máu là biến đổi fibrinogen thành fibrin, thrombin còn hoạt hóa các yếu tố V, VII, XIII và kích thích sự kết định và sự

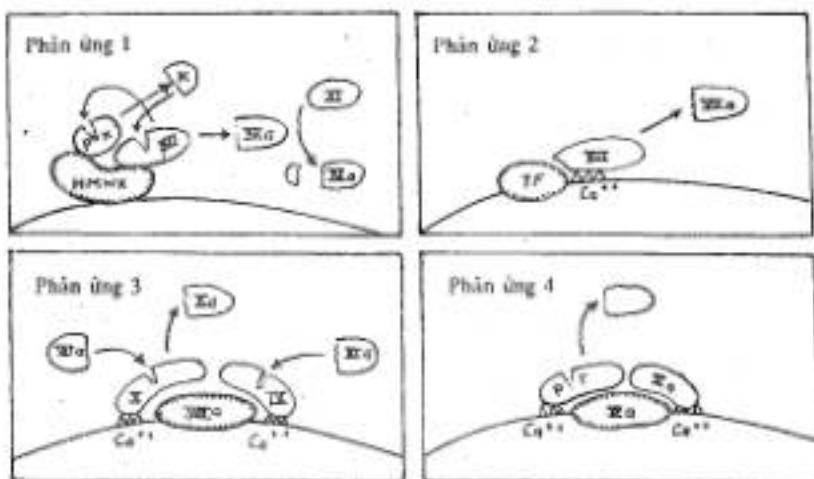
chế tiết của tiểu cầu. Tiếp theo là sự phóng thích fibrinopeptid A và B từ chuỗi alpha và beta của fibrinogen, các fibrin đơn phân trung hợp thành chất keo đặc không hòa tan. Rồi fibrin đa phân ổn định và liên kết với nhau nhờ yếu tố XIIIa, một transglutaminaza huyết tương.

Sự hồi phục mạch máu được bắt đầu ngay sau khi hình thành nốt cầm máu. Chất hoạt hóa-plasminogen tố chức (TPA: tissue plasminogen activator) hiện diện rải rác ở các tế bào nội mô và chuyên plasminogen hấp thụ trên cục đông của fibrin thành plasmin (xem hình 54-7). Plasmin giáng hóa fibrin đa phân thành những đoạn nhỏ và bị thực bào bởi hệ thống monocy-t-thực bào. Mặc dù plasmin có thể giáng hóa được fibrinogen, song phản ứng vẫn còn khu trú vì (1) TPA hoạt hóa plasminogen hiệu quả bùn khi TPA được hấp thụ vào cục fibrin đông, và (2) plasmin đi vào tuần hoàn được gắn và trung hòa nhanh bởi chất ức chế plasmin alpha. Điều quan trọng cần nhấn mạnh là những bệnh nhân thiếu các chất ức chế này sẽ không kiểm soát được lượng phân hủy fibrin và chảy máu.

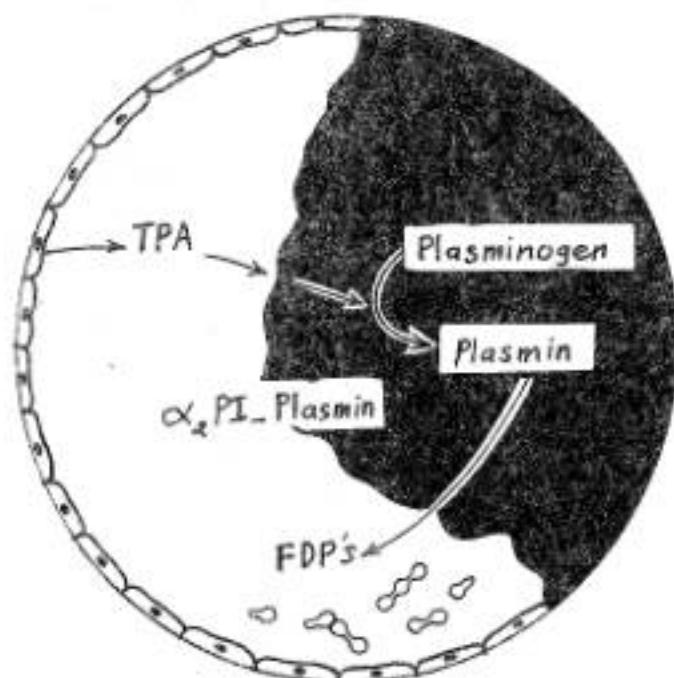
**Hình 54-5.** Sơ đồ biểu diễn một số phản ứng đông máu có ý nghĩa quan trọng về lâm sàng. Các protein tên thun hay chưa hoạt hóa được ký hiệu bằng các số La Mã, còn có thể hoạt động được thêm vào cuối chữ "a". Các chữ viết tắt là: HMWK: Kininogen có trọng lượng phân tử cao (high-molecular-weight kininogen); PK: prekallikrein; PL: Phospholipid; TM: Thrombomodulin;  $\text{Ca}^{++}$ : Calci. Có hai con đường hoạt động riêng biệt nhau, hệ thống tiếp xúc và yếu tố IX-chết-gián tiếp hay hệ thống ngoại sinh. Cả hai con đường này đều hợp nhất ở điểm yếu tố X hoạt hóa, để sinh ra thrombin, và chuyển fibrinogen thành fibrin. Những phản ứng này được điều hòa bởi kháng thrombin, tạo ra các phức hợp của các protein đông máu, protease hoạt động và yếu tố VII, và hệ thống protein C-protein S làm bởi hoạt yếu tố V và VIII.

### Hệ thống Tiếp xúc





Hình 54-6. Các phản ứng đông máu được  $\gamma$ -Sa nha và/or đỗ hoa để làm nổi bật những điểm giống nhau. Tất cả đều dựa trên sự hình thành các enzym giới hạn trên bề mặt, các phức hợp đông yếu tố. Các chữ viết tắt: PK: Prekallikrein; K: Kallikrein; HMWK: Kininogen có trọng lượng phân tử cao; TF: yếu tố tố đặc;  $\text{Ca}^{++}$ : calci; PT: Prothrombin; Thrombin: Các yếu tố đông máu được biểu thị bằng các số La Mã và thêm chữ "a" ở cuối để chỉ thí hoại hóa. Dấu  $\text{Wt}$  dùng để chỉ Gla (acid  $\gamma$ -carboxyglutamic acid) có chứa các yếu tố VII, IX, X, XI và PT có gắn calci và phospholipid. Đường gạch hóng để chỉ các protein bám trên bề mặt do tác động kỹ thuật.



Như nhận xét ở trên, hệ thống đông máu huyết tương được điều hòa một cách nghiêm ngặt, đến nỗi chỉ một lượng nhỏ của mỗi enzym đông máu cũng đủ chuyển thành thể hoạt tính của nó và nát cầm máu có thể không hình thành ở bên ngoài chỗ tổn thương. Sự điều hòa này rất quan trọng, vì mỗi một ml máu có đủ khả năng làm đông máu, và có thể làm đông toàn bộ fibrinogen trong cơ thể trong vòng 10 đến 15 giây. Mùa duy trì được ở dịch là do bẩm sinh luồng máu làm giảm được nồng độ các chất phản ứng, do sự hấp thụ các chất đông máu trên các bề mặt, và do sự có mặt hàng loạt các chất ức chế trong huyết tương. Chất kháng thrombin, protein C và S là những chất ức chế quan trọng giúp cho việc điều hòa các phản ứng đông máu.

Những chất ức chế này có cách hoạt động riêng. Chất kháng thrombin tạo ra những phức hợp bao gồm tất cả các yếu tố đông máu proteaza huyết thanh trừ yếu tố VII (xem hình 54.5). Tỷ lệ phức hợp hình thành được xác định bởi heparin và các phân tử giống heparin trên bề mặt các tế bào nội mô. Tác dụng kích thích hoạt động kháng thrombin của heparin là cơ sở tác động của heparin như một chất chống đông. Protein C biến đổi thành một proteaza hoạt động nhờ thrombin, sau khi đã gắn vào một protein của tế bào nội mô gọi là thrombomodulin. Protein C hoạt hóa sẽ làm bất hoạt hai đồng yếu tố V và VIII trong huyết tương, làm chậm hai phản ứng đông máu tương ứng. Protein C cũng có thể kích thích giải phóng chất hoạt hóa plasminogen từ tế bào nội mô. Chức năng kiềm chế protein C được tăng cường nhờ protein S. Như người ta có thể dự đoán, nếu kháng thrombin hay protein C và S giảm, hay khi các phân tử này ở dạng không hoạt động, thì sẽ gây ra tình trạng tăng đông hay tiền huyết khối.

Sự mô tả cơ sở hóa sinh này của đông máu có hàm ý rằng, quá trình đông máu là quá trình thống nhất khắp cơ thể. Thực vậy, bản chất cục máu đông thay đổi tùy theo vị trí tổn thương. Ngoài ra, có vài điểm khác nhau giữa mô cầm máu do đập ứng sinh lý với tổn thương với huyết khối bệnh lý. Để nhấn mạnh tính tương đồng, huyết khối được mô tả như là hiện tượng đông máu xảy ra không đúng vị trí, không

đúng thời gian. Những nốt cầm máu hay huyết khối xuất hiện ở các tĩnh mạch mà luồng máu chảy chậm thì chứa nhiều fibrin, hồng cầu và ít tiểu cầu, thường gọi là huyết khối đỏ, xuất hiện trong phẫu thuật và ở bệnh phẩm bệnh lý. Các sản phẩm cuối cùng để vỡ vụn của các huyết khối đỏ, thường xảy ra ở các tĩnh mạch cẳng chân, làm huyết khối bong ra và làm nghẽn mạch ở tuần hoàn phổi. Ngược lại, những cục máu đông hình thành ở các động mạch mà luồng máu mạnh thì có nhiều tiểu cầu và ít fibrin hơn. Những huyết khối trắng có thể dễ dàng tách khỏi thành động mạch và gây nghẽn tắc ở phía xa, gây thiểu máu cục bộ tạm thời hay lâu dài, đặc biệt hay gặp ở não và tuần hoàn võng mạc, có thể gây ra rối loạn chức năng thần kinh tạm thời (tổn thương thiếu máu cục bộ tạm thời), mà một mắt thoáng qua (chứng thoáng mù: amaurosis fugax) hay còn gọi là quỵ. Hơn nữa, ngày càng có nhiều bằng chứng nói rằng, nhiều đợt nhồi máu cơ tim là do huyết khối hình thành trong các động mạch vành vữa xố.

## DÁNH GIÁ LÂM SÀNG

**BỆNH SỬ**: Một số yếu tố tiền sử giúp ích cho việc xác định chảy máu do rối loạn cầm máu bao là do tổn thương tại chỗ. Tiền sử chảy máu tái phát do các chấn thương cầm máu thông thường như nhổ răng, lúc đẻ hay do phẫu thuật nhỏ là yếu tố cần quan tâm. Chảy máu nặng cần được truyền máu là vẫn đề phải quan tâm đặc biệt. Tiền sử chảy máu gia đình, chảy máu nhiều nơi không liên quan đến chấn thương hay phẫu thuật cũng hướng tới rối loạn hệ thống cầm máu. Dù chảy máu nhẹ, song không có tiền sử chảy máu gia đình cũng không loại trừ rối loạn cầm máu di truyền.

Có thể phân biệt khuyết tật là do tiểu cầu hay do hệ thống đông máu huyết tương (Bảng 54-1). Chảy máu do tiểu cầu thường khu trú ở nông như chảy máu ở da, niêm mạc; chảy máu ngay sau khi chấn thương hay phẫu thuật, dễ cầm bằng các biện pháp tại chỗ. Ngược lại, chảy máu do rối loạn cầm máu thứ phát hay thiểu yếu tố đông máu huyết tương thì chảy máu diễn ra nhiều giờ, nhiều ngày, điều trị tại chỗ không kết quả; thường chảy máu ở sâu, tổ chức dưới da, cơ, khớp, hay các khoang cơ thể.

Bảng 84-1. Chẩn đoán phân biệt rối loạn cầm máu sơ cấp và thứ cấp

	Cầm máu sơ cấp (rối loạn tiểu cầu)	Cầm máu thứ cấp (protein huyết tương)
Xuất hiện chảy máu sau chấn thương	Tùi thi	Chậm - nhiều giờ hay nhiều ngày
Vị trí chảy máu	Nóng - da, niêm mạc mũi, da dày - ruột	Sâu - khớp, cơ sau phúc mạc
Dấu hiệu thực thể	Cháy xuất huyết, bầm máu	Tu máu, chảy máu khớp
Tiền sử gia đình	Trội, nhiễm sắc thể thường	Lép, nhiễm sắc thể thường hay liên quan với X
Đáp ứng điều trị	Tùi khác - biện pháp tại chỗ có kết quả	Đòi hỏi điều trị hệ thống

**KHÁM THỰC THỂ.** Kết hợp với tiền sử; khám thực thể công giúp đánh giá bệnh nhân rối loạn cầm máu. Vị trí chảy máu thường thấy nhất là ở da và niêm mạc. Các loại xuất huyết ở da gọi chung là *bầm xuất huyết*, và có thể phân ra các kiểu riêng biệt dựa trên vị trí chảy máu ở da. Những nốt xuất huyết nhỏ như dấu ghim ở da do h้อง cầu thoát khỏi mao mạch, gọi là *dám xuất huyết*, và là đặc điểm của rối loạn tiểu cầu, đặc biệt là giảm tiểu cầu nặng. Một chảy máu dưới da to hơn do mao thoát ra khỏi các động mạch nhỏ và tĩnh mạch nhỏ là *bầm máu* (thường màu thâm tím), nếu ở sâu hơn và sờ nắm được thì gọi là *khối tụ máu*. Các loại xuất huyết này thường gặp ở bệnh nhân có khuyết tật tiểu cầu và do hậu quả sau một chấn thương nhẹ. Một số tổn thương khác ở da, niêm mạc như giãn mao mạch hay *dám giãn mao mạch*, cũng có thể gây chảy máu mà không có khuyết tật gì về cầm máu cả. Ngoài ra, khi mất mô liên kết nặng do các mao mạch và lỗ mao mạch, như ở người cao tuổi thì các mao mạch nồng đẽ vỡ, như các mao mạch ở mu bàn tay, gây thoát mạch ở tổ chức dưới da-hair tuỷ huyết ở người già. Phụ nữ giảm tiểu cầu hay rối loạn chức năng tiểu cầu nặng thì dễ bị chùng da kinh nặng. Ngoài ra, một số bệnh nhân có rối loạn cầm máu sơ cấp, đặc biệt như bệnh Von Willebrand, thì có thể chảy máu da dày - ruột tái phát.

Như đã nêu ở trên, chảy máu trong các khoang cơ thể, sau phúc mạc, khớp, là những biểu hiện phổ biến trong rối loạn đông máu huyết tương. Chảy máu khớp tái phát có thể làm đặc chất hoạt dịch,

viêm nhiễm mạn tính, tràn dịch và ăn mòn sụn khớp, gây biến dạng khớp mạn tính và hạn chế vận động. Những biến dạng này đặc biệt phổ biến khi bị thiếu hụt yếu tố VIII và IX, nếu có liên quan với giới tính nên hướng tới hemophili.

Chảy máu khớp rất ít phổ biến trong các trường hợp rối loạn đông máu huyết tương khác. Những tụ máu ở các khoang cơ thể khác hay ở tổ chức mềm có thể gây hoại tử các mô thứ phát hay chèn ép thần kinh. Khối tụ máu sau phúc mạc có thể gây chèn ép thần kinh dài, và những khối đông máu lan rộng ở các mô mềm có thể giống như một u ác tính - hội chứng giật u. Hai vị trí chảy máu để đưa tính mạng là chảy máu ở khu miệng-hầu làm tổn thương đường thở và chảy máu ở hệ thần kinh trung ương. Chảy máu não là một trong những nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân bị rối loạn đông máu nặng.

**CÁC THỬ NGHIỆM.** Các thử nghiệm sàng lọc quan trọng nhất về hệ thống cầm máu sơ cấp là: (1) thời gian chảy máu (một biện pháp nhạy cảm với chức năng tiểu cầu) và (2) số lượng tiểu cầu. Dens số lượng tiểu cầu rất có ích vì để thực hiện và liên quan chặt chẽ với chiều hướng chảy máu. Số lượng tiểu cầu bình thường là từ 150.000 đến 450.000/mm<sup>3</sup> máu. Nếu số lượng tiểu cầu trên 100.000/mm<sup>3</sup>, thì bệnh nhân không có triệu chứng gì, thời gian chảy máu còn bình thường. Số lượng tiểu cầu từ 50.000 đến 100.000/mm<sup>3</sup> thì thời gian chảy máu kéo dài vừa phải và chảy máu chỉ xảy ra khi chấn thương nặng hay các sang chấn khác. Bệnh nhân có số lượng

tiểu cầu dưới  $50.000/mm^3$  dễ bị thâm tim, ban xuất huyết da khi có chấn thương nhẹ, và chảy máu sau phẫu thuật niêm mạc. Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới  $20.000/mm^3$  dễ bị chảy máu tự nhiên, thường có đốm xuất huyết, có thể bị chảy máu nội soi hay chảy máu nội tủy nhiên. Nguyên nhân chủ yếu của giảm tiểu cầu được thể hiện ở bảng 54-2.

Những bệnh nhân có bất thường về chất lượng tiểu cầu, thì số lượng tiểu cầu bình thường, nhưng thời gian chảy máu kéo dài (Bảng 54-3). Tất cả các bệnh nhân có thời gian chảy máu trên 10 phút đều dễ có nguy cơ chảy máu, song, nguy cơ này không lớn trừ khi thời gian chảy máu trên 15 hay 20 phút.

Bảng 54-2. Nguyên nhân giảm tiểu cầu

- I. Giảm sinh máu tiểu cầu tự.
  - A. Thâm nhiễm tự do bệnh v. xơ hóa.
  - B. Suy tủy - thiếu máu giảm sản, bất sản.
- II. Ứ trệ tiểu cầu tuần hoàn ở lách.
  - Phi đại lách - u, tăng áp lực cửa.
- III. Tăng phản ứng tiểu cầu tuần hoàn.
  - A. Phản ứng tiểu cầu không do miễn dịch.
    1. Van già, van tim
    2. Động mạch rò rỉ trong lòng mạch
    3. Nhiễm khuẩn huyết
    4. Viêm mạch
  - B. Phản ứng tiểu cầu do miễn dịch.
    1. Kháng thể tự miễn với kháng nguyên tiểu cầu
    2. Kháng thể phối hợp với thuốc
    3. Phức hợp miễn dịch tuần hoàn - lupus ban đỏ hệ thống, virus, nhiễm khuẩn huyết

Khi rối loạn cầm máu sơ cấp không giải thích được, thì cần làm những nghiệm pháp đặc hiệu để xác định nguyên nhân rối loạn chức năng tiểu cầu (Bảng 54-3). Chẩn đoán nguyên nhân chính xác là rất quan trọng vì bệnh nhân chảy máu do rối loạn cầm máu sơ cấp cần được điều trị bằng tiểu cầu, corticoid hay phân đoạn tiểu cầu, tùy theo tình chất tình trạng rối loạn.

Bảng 54-3. Bệnh rối loạn cầm máu sơ cấp

Khuyết tật độ dinh tiểu cầu

Bệnh Von Willebrand

Hội chứng Bernard - Soulier (Thiếu Gplb tiểu cầu).

Khuyết tật kết tơ tiểu cầu

Suy nhược tiểu cầu Glanzmann (Thiếu Gplb - IIa)

Khuyết tật giải phóng tiểu cầu

Giảm hoạt động cyclooxygenaza

Thuốc - aspirin, thuốc chống viêm không phải corticoid

Bầm sinh

Khuyết tật dự trữ hạt

Urê máu

Chức năng đông máu huyết tương để đánh giá bằng một số ít xét nghiệm đơn giản - thời gian thromboplastin riêng phần (PTT: partial thromboplastin time), thời gian prothrombin (PT), thời gian thrombin (TT) hay định lượng fibrinogen (Hình 54-5, Bảng 54-4). Nghiệm pháp PTT thăm dò hệ thống đông máu nội sinh và thử nghiệm các yếu tố XII, HMWK, PK, XI, và VIII. Thủ nghiệm PT thăm dò đường ngoại sinh hay có thể đông máu phụ thuộc yếu tố tổ chức. Cả hai nghiệm pháp này còn đánh giá được con đường đông máu tổng quát, bao gồm tất cả các phản ứng xảy ra trong khi hoạt hóa yếu tố X. Nghiệm pháp đặc hiệu đánh giá sự chuyển fibrinogen thành fibrin cần được đặt ra khi cả hai nghiệm pháp PTT và PT đều kéo dài - hoặc nghiệm pháp TT hay định lượng fibrinogen. Khi cả hai nghiệm pháp PT và PTT đều bình thường mà có tiền sử chảy máu nặng thì cần làm nghiệm pháp đánh giá sự liên kết chéo giữa yếu tố XIII-fibrin phụ thuộc, như nghiệm pháp tan cục máu trong ure-5M. Hệ thống tiêu fibrin có thể đánh giá bằng cách đo tỷ lệ tiêu cục máu với tiêu euglobulin hay nghiệm pháp tan cục máu toàn phần bằng cách đo lượng chất ức chế alpha2 plasmin. Khi một trong những nghiệm pháp trên bất thường, sẽ đòi hỏi phải tiến hành một số thử nghiệm để xác định sự thiếu hụt yếu tố đông máu đặc hiệu.

Chưa có nghiệm pháp lâm sàng nào để sàng lọc những bệnh nhân có rối loạn tăng đông hay tiền

huyết khối, mặc dù hiện nay có nhiều nghiên cứu để đo lường những peptid nhỏ hay phức hợp ứ chế-enzym sinh ra trong quá trình đông máu. Chẳng hạn, các thử nghiệm miễn dịch-phóng xạ đã được phát triển để thăm dò các peptid fibrin A và B, phức hợp thrombin-kháng thrombin, và các phân đoạn prothrombin. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo là các sản phẩm này tăng cao trong bệnh nhân có tình trạng tiền huyết khối và ở bệnh nhân bị huyết khối-nghẽn mạch. Hiện nay, những bệnh nhân nghi ngờ có tình trạng lắng đọng, dựa vào những biểu hiện lâm sàng thì cần được thử nghiệm đặc hiệu để sàng lọc một số ứ khuyết tật đã biết. Các nghiên cứu có giá trị hiện nay đã phát hiện được 10% đến 20% số trường hợp huyết khối có tình trạng gia đình, đó mới chỉ là một số nhỏ bệnh nhân đến với thầy thuốc vì huyết khối-nghẽn mạch mà thôi.

Bảng 54-4. Liên quan giữa rối loạn cầm máu thứ cấp với nghiên pháp đông máu bất thường

Thời gian thromboplastin riêng phần kéo dài (PTT)	
Không có xuất huyết lâm sàng - Yếu tố XII, HMWK, PK (prekallikrein)	Xuất huyết nhẹ, ít - Yếu tố XI
Xuất huyết nặng, phổ biến-Yếu tố VIII, IX	Xuất huyết nặng, phổ biến-Yếu tố VIII, IX
Thời gian prothrombin dài (PT)	
Thiếu yếu tố VII	Thiếu vitamin K - sôm
Nhiều chất kháng đông warfarin	
PTT và PT dài	
Thiếu yếu tố II, V, và X	Thiếu vitamin K-châm
Nhiều chất kháng đông warfarin.	
Thời gian thrombin dài (TT).	
Xuất huyết nhẹ hay ít - Không có fibrinogen máu	Xuất huyết nặng, phổ biến-loan fibrinogen máu
Dùng chất ứ chế giống heparin hay heparin.	
Tan cục máu trong ure-SM	
Thiếu yếu tố XIII	Chất ứ chế hay liên kết chéo không hiệu quả
Tan cục máu nhanh	
Chất ứ chế alpha2 plasmin	

Hội chứng có chất ứ chế hay có chất chống đông tuần hoàn thường do các kháng thể làm suy giảm hoạt hóa yếu tố đông máu. Đây là nguyên nhân chảy máu không phổ biến, đòi hỏi nghiên pháp chẩn đoán đặc hiệu. Hình như, sự bất thường về nghiên pháp thăm dò đông máu ở người có chất ứ chế không thể điều chỉnh được bằng cách cho thêm huyết tương bình thường và huyết tương người bệnh. Những kháng thể chống yếu tố đông máu đặc hiệu có thể xảy ra ở (1) phụ nữ sau đẻ, (2) bệnh nhân có bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, (3) bệnh nhân dùng thuốc như penicillin và streptomycin và (4) ở người khỏe nhiều tuổi. Ngoài ra, có khoảng từ 10% đến 20% số bệnh nhân bị hemophili nặng có kháng thể ứ chế vi truyền huyết tương nhiều lần. Một số bệnh nhân khác, đặc biệt ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, có thể có kháng thể kháng đông dạng không đặc hiệu, gây trở ngại cho việc gắn phospholipid của các yếu tố đông máu, làm PT và PTT kéo dài, nhưng không gây chảy máu trên lâm sàng. Dù sao, bệnh nhân phải sinh chất ứ chế nhưng không phải kháng thể. Chẳng hạn như một số bệnh nhân có mucopolysaccharid tuần hoàn, hoạt động giống như heparin và gây chảy máu trên lâm sàng.

## 55. HẠCH BẠCH HUYẾT TO VÀ LÁCH TO

Hạch bạch huyết và lách tạo thành bộ phận chủ yếu của hệ thống miễn dịch ngoại biên, то lén trong nhiều bệnh nhiễm khuẩn, bệnh ác tính, tự miễn và bệnh chuyển hóa. Hạch bạch huyết to (bệnh hạch bạch huyết) và lách to là những biểu hiện lâm sàng phổ biến có thể dẫn đến hàng loạt quy trình chẩn đoán và điều trị. Mục đích của chương này nhằm giới thiệu hai thành phần của hệ thống miễn dịch, nêu lên những nét lâm sàng nổi bật và chẩn đoán một số bệnh có hạch to và lách to.

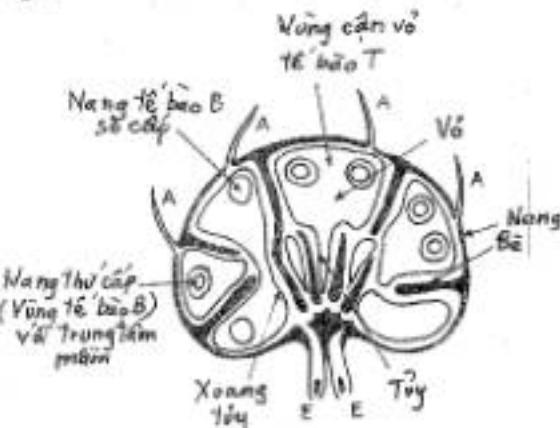
### CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA HẠCH BẠCH HUYẾT

Hạch bạch huyết là cơ quan bạch huyết ngoại biên nói với tuần hoàn bằng các mạch bạch huyết hướng tâm và ly tâm (Hình 55-1) và các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch giàu tế bào nội mô. Một số loại tế bào hợp lại thành khung nâng đỡ và mô đệm hạch

bạch huyết. Nguyên bào sợi là loại tế bào chủ yếu ở vỏ và bì bạch huyết. Nguyên bào sợi, nguồn gốc từ tế bào liên vông là những tế bào năng động thường thấy ở tuy xương - vùng tế bào nguồn gốc (B) của hạch bạch huyết (trung tâm nang và mầm). Tổ chức đại thực bào nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân to tuần hoàn có mặt ở tất cả hạch bình thường. Trong phần vỏ là những tế bào liên vông xen kẽ nhau (còn gọi là tế bào dưới gai) và tế bào Langerhan, cả hai loại tế bào này là tế bào biệt hóa không thực bào. Tế bào mang Ig là nguyên thủy từ tuy xương kèm theo đại thực bào tham gia vào sự bao hộ kháng nguyên đối với những tế bào nguồn gốc tuyến ác (T) và tế bào B (Chương 62). Phần vỏ ngoài hạch bạch huyết chứa những nang bạch huyết và trung tâm mầm, đó là vùng tế bào B của hạch bạch huyết (Hình 55-1). Những nang bạch huyết ban đầu là kết tụ của các tế bào B mang IgM và IgD và những tế bào  $T_4^+$  hỗ trợ (gây cảm ứng), các tế bào T trước khi thách thức kháng nguyên. Các nang bạch huyết thứ cấp là kết quả của sự kích thích kháng nguyên, và chứa ở lớp ngoài phủ trên lớp tế bào B có mang IgM và IgD và vùng bên trong (trung tâm mầm) của tế bào B hoạt hóa, đại thực bào, tế bào liên vông và những tế bào  $T_4^+$  hỗ trợ rải rác. Giữa vùng nang sơ cấp và nang thứ cấp (vùng liên sanguin) và vùng tuy bên trong hạch bạch huyết là vùng tế bào T (cận vỏ). Phần lớn những tế bào T ở hạch bạch huyết là tế bào  $T_4^+$  hỗ trợ (xấp xỉ 80%), còn số ít là những  $T_8^+$  ác chép/những tế bào T đặc tế bào (xấp xỉ 20%).

Hai yếu tố quan trọng nhất góp phần vào cấu tạo và phân bố tế bào lympho bên trong hạch bạch huyết, là (1) sinh sản tế bào T và tế bào B ký ức do tăng sinh các tế bào tiền thân được kháng nguyên kích thích ở bên trong hạch, và (2) chuyển các loại tế bào lympho đặc hiệu từ tuần hoàn về hạch bạch huyết. Sự lưu thông qua hạch bạch huyết theo hai đường chính (hình 55-1) Hạch bạch huyết trung tâm, có chứa tế bào lympho, đại thực bào, kháng nguyên, di vào hạch bạch huyết qua khoang dưới vỏ, và dẫn lưu qua các vùng cận vỏ và tuy vào các xoang tuy, hội tụ thành các mạch bạch huyết ly tâm, từ đó bạch huyết di ra. Tế bào B từ tuy xương và tế bào T từ tuyến ác từ tuần hoàn di vào các hạch bạch huyết bằng cách ginv vào các thụ thể đặc hiệu nằm trên các tế bào của tiểu tĩnh mạch sau mao mạch giàu tế bào nội mô. Sau sự hoạt hóa bởi kháng

nguyên và sự hành trưởng dòng vỡ tinh, các tế bào B và T đã được cảm ứng và các tương bào chế tiết kháng thể rời hạch bạch huyết trong hạch bạch huyết trung tâm và hợp lưu với tuần hoàn máu ngoại vi qua ống ngực.



Hình 55-1. Sơ đồ cấu trúc hạch bạch huyết. Hạch bạch huyết chảy vào hạch qua mạch bạch huyết luồng tâm (A) và ra khỏi hạch qua mạch bạch huyết ly tâm (E). Vùng tế bào B gồm những nang sơ cấp và thứ cấp ở phần vỏ hạch bạch huyết, còn các tế bào T tập trung trong các vùng cận vỏ.

Hạch bạch huyết có chức năng như là nơi thực bào, tế bào T và B tiếp xúc với kháng nguyên có cấu trúc biệt hóa làm tăng tối đa các tương tác của tế bào T và B và đại thực bào, mà trong điều kiện bình thường chúng nhận biết được kháng nguyên một cách hiệu quả hoạt hóa các công cụ tế bào và thể dịch của đáp ứng miễn dịch, và cuối cùng loại trừ được kháng nguyên (xem Chương 62).

Hạch bạch huyết to lên có thể do (1) tăng số lượng tế bào lympho lành tính và thực bào trong đáp ứng với kháng nguyên, (2) thâm nhiễm bởi các tế bào viêm trong các bệnh nhiễm khuẩn có dinh dưỡng tới hạch bạch huyết, (3) tăng sinh tế bào lympho và thực bào ác tính, (4) do tế bào ác tính di căn vào hạch, hay (5) do các thực bào chuyển hóa thâm nhiễm hạch bạch huyết trong bệnh ứ lipid.

Trong các đáp ứng miễn dịch bình thường, sự kích thích kháng nguyên đối với thực bào và tế bào lympho trong hạch bạch huyết làm ảnh hưởng tới sự lâm chuyển tế bào lympho. Một trong những

nhàm huống sớm nhất của kháng nguyên là làm tăng lưu lượng máu qua hạch tồn thương, kích thích kháng nguyên có thể làm tăng 10 đến 25 lần bình thường. Tế bào lympho tích lũy trong hạch được kháng nguyên kích thích do tăng vận chuyển qua hạch, và giảm lượng tế bào lympho rời khỏi hạch đã được kháng nguyên kích thích, và do tăng sinh các tế bào T và B đáp ứng. Hạch bạch huyết sẽ tăng gấp 15 lần kích thước bình thường trong vòng 5 đến 10 ngày sau khi được kháng nguyên kích thích.

#### CÁC BỆNH CÓ KÈM BỆNH HẠCH BẠCH HUYẾT

Ở người lớn bình thường, hạch bạch huyết ở ben có thể số thấy được, kích thước từ 0,5 tới 2cm. Ở nơi khác trong cơ thể, hạch bạch huyết nhỏ hơn do các bệnh nhiễm khuẩn đã qua nay có thể đã bình thường. Trước trường hợp hạch bạch huyết to phải xem xét khi nào có một hay nhiều hạch mới, to bằng hay lớn hơn 1cm đường kính, hay do không biết hạch to vì một nguyên nhân rõ rệt trước kia. Tuy nhiên đây không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán, và trong một số trường hợp nào đó có nhiều hạch mới hay nhiều hạch bạch huyết nhỏ đơn thuần thì nên khám xét kỹ lưỡng. Những yếu tố quan trọng để đánh giá ý nghĩa hạch bạch huyết to là gồm (1) tuổi của bệnh nhân, (2) đặc điểm hạch bạch huyết, (3) vị trí hạch, và (4) biểu hiện lâm sàng phối hợp với bệnh hạch bạch huyết. Hạch bạch huyết to phản ánh bệnh lý ở người lớn nhiều hơn ở trẻ em, vì chắc là trẻ em dễ đáp ứng với một kích thích nhẹ bằng phản ứng quá sản bệ lympho. Bệnh hạch bạch huyết ở bệnh nhân dưới 30 tuổi là do nguyên nhân lành tính với 80% số trường hợp, còn ở bệnh nhân trên 30 tuổi thì chỉ có 40% số trường hợp hạch to là lành tính mà thôi.

Tính chất thực thể đặc trưng của hạch ngoại biên có ý nghĩa quan trọng. Hạch trong bệnh u lympho có tính chất chắc như cao su, không mềm và dính vào nhau. Hạch do carcinom di căn thường cứng, dính vào nhau và chèn bẹn da. Hạch do nhiễm khuẩn thường mềm, to, không dính, dính vào nhau, da phủ lên hạch có thể ráo.

Biểu hiện lâm sàng kèm theo hạch to có ý nghĩa quan trọng để đánh giá bệnh hạch bạch huyết. Mọi sinh viên trẻ có sốt, hạch to mới xuất hiện, có thể nghĩ là hội chứng tăng hạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Hạch to có hệ thống ở người luyến ái đồng giới, hemophili và người nghiện tiêm tĩnh mạch có

thể nghĩ là bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phai hay hội chứng có liên quan với suy giảm miễn dịch mắc phai (xem chương 257).

Vị trí của hạch to có thể là dấu hiệu quan trọng cho việc chẩn đoán. Hạch vùng sau cổ to thường do nhiễm khuẩn da đầu, bệnh do toxoplasma và rubeon, còn hạch to trước tai là do nhiễm khuẩn ở tai mũi và miệng kết mạc. Hạch do bệnh u lympho thường thấy ở cổ, hạch sau tai và hạch chẩm. Hạch cổ to làm mù khi có viêm hạch bạch huyết do mycobacterium (lao hạch). Hạch bạch huyết to ở một bên cổ hay hàm dưới thi nghĩ tới u lympho hay bệnh ác tính không do lympho vùng đầu-cổ. Hạch to ở trên xương đòn và cổ thang là luôn luôn có ý nghĩa, thường là do di căn của bệnh ác tính ở trong lồng ngực hay ở dạ dày-ruột, hay là u lympho. Hạch Virchow là một hạch bạch huyết to ở thường đòn trái bị thâm nhiễm bởi u di căn, thường là u ở đường dạ dày-ruột. Hạch to ở một bên móm trên rộng rroc thường do nhiễm khuẩn ở bàn tay; hạch to cả hai bên móm trên rộng rroc thấy trong bệnh sarcoid, bệnh tularemia, và giang mai thứ phát.

Bệnh hạch một bên nách có thể thấy trong carcinom vú, u lympho, nhiễm khuẩn ở chi trên, bệnh mào cay và bệnh brucella.

Bệnh hạch hai bên bên có thể thấy ở các bệnh hoa liễu; song bệnh Nicolas - Fievre (lymphogranuloma venereum) và giang mai phối hợp với nhau chỉ có hạch to một bên bên thôi. Hạch bạch huyết ở bên tuẫn tiến mà không có triệu chứng nhiễm khuẩn rõ thì nghĩ là bệnh ác tính. Hạch dài có thể liên quan với nhiễm khuẩn Pasteurella pestis và u lympho.

Triệu chứng nghĩ có hạch to ở rốn phải hay trung thất là ho hay thở khó khé do chèn ép vào đường thở, khàn tiếng là do hạch chèn ép vào thần kinh thanh quản quay ngược, liệt cơ hoành, khó nuốt là do chèn ép thực quản, và sưng phù cổ, mặt hay cánh tay là do chèn ép vào tĩnh mạch chủ trên hay tĩnh mạch dưới đòn. Bệnh hạch to ở hai bên trung thất thường thấy trong bệnh u lympho, đặc biệt trong bệnh Hodgkin thể nở hóa nốt. Bệnh hạch to một bên rốn phải có nhiều khả năng là carcinom di căn (thường ở phổi), còn bệnh hạch to ở hai bên rốn phải thường là lành tính, thấy trong bệnh sarcoid, lao và nhiễm nấm bệ thống. Bệnh hạch to hai bên rốn phải ở bệnh nhân không có triệu chứng hay phối hợp với ban đỏ nốt hay viêm màng mạch nhỏ, thi hầu hết là do bệnh sarcoid (Chương 270). Hạch

to hai bên rốn phổi kết hợp với một khối ở trung thất trước, trán dịch màng phổi, hay khối đặc ở phổi thì nghĩ là bệnh ác tính.

Hạch to ở sau màng bụng và trong ổ bụng thường không do viêm, mà thường là do u lympho hay ung thư khác. Lao có thể gây ra viêm hạch bạch huyết ở mạc treo, hạch định thành khẩn và đôi khi hạch bị vôi hóa.

Một số bệnh phối hợp với hạch to được thống kê ở bảng 55-1, bệnh ác tính, bệnh nội tiết, bệnh tích lũy lipid, và nhóm bệnh hỗn hợp.

#### Bảng 55-1. Các bệnh có kèm hạch bạch huyết to

##### I. Các bệnh nhiễm khuẩn

- A. Nhiễm virus: viêm gan nhiễm khuẩn, hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (virus cự bào, virus EB), hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh rubeon, thủy đậu, zona, bệnh đậu bò.
- B. Nhiễm vi khuẩn: liên cầu, tụ cầu, sarcoscella, brucella, Francisella, tularemia, Listeria, Pasteurella pestis, hemophilus ducreyi, bệnh mèo cào.
- C. Nhiễm nấm: nấm coccidioid, nấm histoplasma.
- D. Nhiễm chlamydia: bệnh Nicollas - Favre, bệnh mắt hột.
- E. Nhiễm mycobacterium: lao, phong.
- F. Nhiễm ký sinh trùng: trypanosoma, giun chỉ, toxoplasma.
- G. Bệnh xoắn khuẩn: giang mai, ghê cổ, giang mai dịch địa phương (bệnh do Treponema pallidum), bệnh leptospira.

##### II. Các bệnh miễn dịch

- A. Viêm khớp dạng thấp B. Luput ban đỏ hệ thống
- C. Bệnh viêm da-có
- D. Bệnh huyệt thanh
- E. Phản ứng thuốc - diphenylhydantoin, hydralazine, allopurinol
- F. Bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch mạch

##### III. Các bệnh ác tính

A. Huyết học: u lympho Hodgkin, bệnh leukemia và u lympho cấp và mạn tính thể tế bào T, B, tủy bào và thể bạch cầu đơn nhân, bệnh tăng tố chức bào ác tính.

B. U dã căn vào hạch: u hắc sắc tố, sarcom Kaposi, u nguyên bào thần kinh, u tim hoan, u phổi, u vú, u tuyến tiền liệt, u thận, u đầu và cổ, u ở đường dạ dày-ruột.

##### IV. Các bệnh nội tiết: cường tuyến giáp

##### V. Các bệnh tích lũy lipid: bệnh Gaucher và Niemann - Pick

##### VI. Bệnh hỗn hợp và bệnh không rõ nguyên nhân

- A. Quá sản hạch bạch huyết với nang không lõi
- B. Tăng tố chức bào xoang
- C. Bệnh da viêm hạch bạch huyết
- D. Bệnh sarcoid
- E. Thoái hóa dạng tinh bột
- F. Hội chứng da niêm mạc hạch bạch huyết
- G. Bệnh u hạt dạng u lympho
- H. Bệnh u hạt nhiều ở tế bào Langerhans (u eosin)

Những biểu hiện trong bệnh nhiễm khuẩn thường thay đổi và phụ thuộc loại tác nhân nhiễm khuẩn. Bệnh virus phối hợp với bệnh hạch lympho hệ thống phổ biến nhất là bệnh do virus Epstein - Barr (EB) - phối hợp với tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (xem Chương 138). Một số bệnh do virus khác như viêm gan, virus cự bào, bệnh rubeon và bệnh cúm có thể có biểu hiện lâm sàng giống như bệnh do virus EB. Gần đây bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải đã được xác định do retrovirus ở người, virus huống lympho T tip III ở người (HTLV-III) gây ra, còn gọi là virus có kèm bệnh hạch bạch huyết (LAV). Bệnh do HTLV/LAV thường có hạch bạch huyết to ở vùng cổ, nách, chẩm (xem chương 257).

Những bệnh nhiễm vi khuẩn mạn tính cũng như bệnh do nấm có thể có nhiều hạch to mà không có biểu hiện viêm khu trú. Bệnh mèo cào gây ra viêm hạch bạch huyết khu trú khoảng 2 tuần lễ sau khi mèo cào hay cắn. Hạch ở vùng chí phủ bạch huyết của một vết thương ở chí trên ráo hay gấp, tới 50% các trường hợp. Bệnh nấm phối hợp với nhiễm khuẩn tiên phát ở phổi (nấm coccidioid, nấm histoplasma) có thể có hạch to ở rốn phổi. Những bệnh

*mycobacterium*, do ký sinh trùng và xoắn khuẩn cấp và慢 tính, mà đáp ứng miễn dịch thể dịch và tế bào ở sâu có thể gây ra hạch to khu trú hay hệ thống, phụ thuộc hội chứng lâm sàng. Rõ ràng là bất cứ bệnh miễn dịch nào có hoạt hóa tế bào miễn dịch (bệnh lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, bệnh huyết thanh, phản ứng thuốc như diphenylhydantoin, bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch mạch) đều có thể có kèm bệnh hạch hệ thống hay khu trú. Hạch to trong bệnh ác tính có thể do hạch của bản thân bệnh ung thư hay do đáp ứng quá sản dạng lympho của bệnh ung thư hoặc cả hai. Quá sản dạng lympho hệ thống có thể xảy ra trong cường năng tuyến giáp. Bệnh nhân bị bệnh tích lũy lipid như bệnh Gaucher và Niemann - Pick có thể có hạch to, đặc biệt ở bung, do tích lũy các thực bào chứa dầy lipid.

Một số bệnh không rõ nguyên nhân thấy có hạch to, nhiều bệnh trong nhóm này, hạch to là biểu hiện chính của bệnh. Bệnh sarcoid thường có hạch to toàn thể, đặc biệt ở cổ, họng và vùng mõm trên rộng rợ (Chương 270). Mặc dù trong bệnh quá sản hạch bạch huyết với nang không lõi có thể có hạch ở ngoài lồng ngực, song 70% trường hợp vẫn có hạch ở trung thất và rốn phổi. Trong bệnh tăng tổ chức bão xoang, thì hạch bạch huyết to thành khối ở cổ cũng với hạch to toàn thể, sút và tăng hạch cầu. Bệnh nhân bị viêm da tróc vảy hay hội chứng viêm da khác có thể có hạch ngoại biên to (gọi là bệnh da viêm hạch bạch huyết), hạch hết sưng khi giải quyết viêm da. Gần 30% các trường hợp thoái hóa dạng tinh bột tiền phát và thủ phát đều có hạch to; tất cả trường hợp bệnh hạch bạch huyết dạng tinh bột lại có biểu hiện chính là hạch to hay hạch là cơ quan biểu hiện duy nhất của bệnh. Cơ chế hạch to trong bệnh thoái hóa dạng tinh bột là do tích tụ nhiều khối sợi dạng tinh bột ở ngoài tế bào gây chèn ép, và tình cờ làm tắc cấu trúc bình thường của hạch bạch huyết (Chương 259).

*Hội chứng hạch bạch huyết do nấm mọc* (bệnh Kawasaki), là một hội chứng bệnh hạch bạch huyết hệ thống, dấu hiệu chính là sốt, viêm kết mạc, nổi ban đỏ ở lưỡi có nhú nhô lên (lưỡi hình đầu tây), nổi ngoài ban ở thân kèm bong da ở gan bàn tay và gan bàn chân, và sưng hạch bạch huyết không lâm mù cấp ở vùng cổ (xem Chương 49 và 269).

*Bệnh u hạt dạng u lympho*, là một bệnh có đặc điểm là có thâm nhiễm ở nhiều bộ phận (phổi, da, hệ

thần kinh trung ương) với tế bào thâm nhiễm đa dạng kiểu tế bào lympho không diến hình và đại thực bào ở tâm điểm mạch và xâm lấn mạch. Bệnh có đặc điểm vừa là quá trình viêm nhiễm hạt và vừa là bệnh quá sản lympho, rồi tiến triển thành u lympho thực sự tối 50% các trường hợp. Hạch to ở tình trạng tiến u lympho của bệnh u hạt dạng u lympho tối 40% số trường hợp là hạch tiền phát ở trong lồng ngực, chỉ có rất ít trường hợp (10%) hạch to ở ngoại biên (xem Chương 269).

*Bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch mạch*, bệnh có đặc điểm là sốt, hạch to toàn thể, gan lách to, tăng gamma globulin da đồng trong máu, và thiếu máu tan máu với test Coombs dương tính. Mặc dù đây thực sự không phải là bệnh ác tính, song 35% số bệnh nhân tiến triển thành u lympho loại tế bào B (xem Chương 294).

Những bệnh có biến tướng tăng sinh lành tính và ác tính tổ chức đại thực bào (mô bào) hay tế bào biệt hóa ở tuy xương gọi là tế bào Langerhans, được đặt tên là chứng tăng mô bào hay mô bào huyết X. Trước kia, dưới danh từ mô bào huyết X bao gồm bệnh u hạt da eosin, bởi chứng Hand-Schuller-Christian, bệnh Letterer - Siwe và u của mô bào không biệt hóa. Gần đây, do nhận biết tế bào Langerhans là tế bào ưu thế chủ yếu trong các thể u hạt da eosin, nên đã đặt vấn đề cần đánh giá lại hội chứng mô bào huyết X này.

Danh từ hiện hành để gọi hội chứng u hạt da eosin là *bệnh u hạt tế bào Langerhans* (tù eosin). Từ mô bào huyết X hiện nay lỗi thời, không hợp lý, vì nó bao gồm cả bệnh u hạt tế bào Langerhans (tù eosin) và bệnh u lympho ác tính nữa.

*Tam chứng cổ điển của hội chứng Hand - Schuller - Christian* (lồi mắt, đái nhạt và tổn thương phổi hủy xương) cũng thấy khoảng 25% các trường hợp bệnh u hạt da eosin nhiều ở và trong bệnh u lympho và carcinom ác tính. *Bệnh Letterer - Siwe* là một hội chứng lâm sàng cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ nhỏ, gồm các triệu chứng gan-lách to, hạch to, xuất huyết, thiếu máu, không có tính chất gia đình, quá sản toàn thể tổ chức thực bào ở nhiều bộ phận. Hiện nay bệnh Letterer - Siwe thường được xem là một thể không phổ biến của bệnh u hạt ác tính và khác hẳn thể u hạt da eosin.

Về mặt tổ chức học, bệnh u hạt tế bào Langerhans bao gồm nhiều tập hợp các tế bào Langerhans và

nosin trưởng thành. Tế bào Langerhans là những tế bào nguồn gốc từ tủy xương, bình thường thấy trong các tế bào biểu bì ở da, đôi khi thấy ở vùng tế bào B ở hạch bạch huyết và ở tủy của tuyến ức. Tế bào Langerhans có chứa những hạt ở bào tượng (hạt Birbeck) và adenosin triphosphataza, alpha naphthyl acetat esteraza. Kháng nguyên bề mặt của tế bào Langerhans bao gồm phức hợp kháng nguyên tương hợp tổ chức chủ yếu là loại II (như Ig) và kháng nguyên T<sub>g</sub>, kháng nguyên T<sub>g</sub> còn thấy ở tế bào vò tuyến ức (chưa trưởng thành) (xem Chương 62).

**Bệnh u hạt tế bào Langerhans (ra eosin) mờ ố**, là một bệnh lành tính ở trẻ em và người trẻ, đa số ở nam giới. Đôi khi bệnh xuất hiện muộn ở người 60 đến 70 tuổi, với tổn thương tiêu xương đặc ở xương đùi, xương sọ, cột sống, xương sườn, đôi khi ở cả xương chậu. Không có bất thường về xét nghiệm kèm theo việc chẩn đoán bệnh u hạt tế bào Langerhans mờ ố phải dựa vào sinh thiết và có tiêu hủy xương. Trong điều trị, tùy hoàn cảnh mà chỉ định phải cắt bỏ hay nạo chỗ tổn thương.

Với tổn thương không thể nạo được như ở cột sống cổ, phải chiếu tia liều vừa phải (300 - 600 rad). Sau khi chụp tia X và chụp nhấp nháy để đánh giá sự lan tỏa của bệnh, phải theo dõi 6 tháng chụp lại một lần, trong vòng 3 năm. Nếu không có thêm tổn thương sau 12 tháng từ khi chẩn đoán, thì mới chung tổn thương không phát triển thêm nữa.

**Bệnh u hạt tế bào Langerhans (ra eosin) nhô ố**, cũng thường thấy ở trẻ em, với đặc điểm có nhiều tổn thương ở bất cứ nơi nào, song ít khi ở xương bàn chân và bàn tay.

Trong bệnh dài tháo nhạt thoáng qua hay kéo dài do bệnh u hạt thì có 1/3 số bệnh nhân có tổn thương ở vùng dưới đồi, 20% có gan to, 30% có lách to, và một nửa số bệnh nhân có tổn thương hạch bạch huyết toàn thể hay khu trú. Tổn thương cũng có thể ở da, âm hộ, lỗ mũi, phổi, tuyến ức. Xét nghiệm ít giúp ích cho chẩn đoán bệnh u hạt tế bào Langerhans nhiều ố, nên cần sinh thiết chỗ tổn thương. Nói chung đây là một bệnh lành tính, bệnh u hạt tế bào Langerhans nhiều ố có thể điều trị tốt nhất bằng tiêm thấp và vừa phải với các thuốc như methotrexate, prednisone, vinblastine, với kết quả là các tổn thương giảm.

#### DÁNH GIÁ BỆNH NHÂN CÓ BỆNH HẠCH BẠCH HUYẾT

Với kỹ thuật khám thực thể tốt trong động tác số

và đánh giá hạch bạch huyết là điều nấu chốt cung cấp nhiều thông tin hữu ích cho việc chẩn đoán và điều trị. Khi đánh giá hạch, cần chú ý tới kích thước, vị trí, mật độ và tính di động. Với hạch cổ, người khám có thể dùng phía sau hay đổi diện vị trí ngồi của bệnh nhân để sở nắn cổ, khám từng nhóm hạch lần lượt. Hạch dưới cầm nắm ở dưới cầm ở đường giữa hay hai bên; hạch dưới hàm ở dưới quai hàm gần gốc hàm; hạch cổ ở dưới bờ trước cơ ức-dors-chium. Hạch trên đòn thấy ở phía sau phần giữa xương đòn, hạch dưới chẩm ở mom của tam giác cổ sau, và hạch trước và sau tai ở gần gân giữa thành ngực của nách; hạch nách bên khu trú ở gần phần trên xương cánh tay, dọc tinh mạch nách, để sở thấy khi bệnh nhân giữ cao cánh tay lên. Hạch dưới xương vai có thể thấy ở dưới bờ trước của cơ rộng lưng, hạch ngực thấp ở dưới bờ bên của cơ ngực lớn. Hạch dưới xương đòn có thể thấy dưới đầu ngoài của xương đòn. Hạch ở mom trên rồng rọc khu trú khoảng 3cm gần đường giữa mom lồi cầu cánh tay. Muốn sở thấy hạch mom trên lồi cầu phải sở qua vùng hạch trên lồi cầu theo hướng từ trước ra sau. Hạch bạch huyết trong ổ bụng to có thể khó thấy, chỉ sở thấy khi ổ bụng trống hay lép. Hạch ở hổ châu có thể sở thấy khi nắn sâu khắp vùng xương chậu ở phần bụng dưới.

Tùy theo vị trí xuất hiện của hạch và biểu hiện triệu chứng lâm sàng, việc xác định bệnh hạch bạch huyết sẽ khác nhau. Hạch trên đòn to thường do u lympho, u ở dạ dày - ruột hay trong lòng ngực, cần tiến hành sinh thiết. Hạch cổ xuất hiện nhanh ở người lớn mà không có dấu hiệu nhiễm khuẩn ở mặt và cổ thì nghĩ là hội chứng nhiễm khuẩn tăng hạch cầu đơn nhân. Nếu hạch to khu trú ở cổ kéo dài, và các phản ứng huyết thanh với nhiễm virus EB, virus cự bào, nhiễm toxoplasma, cũng như chụp X-quang lòng ngực và nghiệm pháp bì PPD đều âm tính, thì cần sinh thiết hạch để tìm u lympho, bệnh sarcoid, carcinom và các bệnh khác như trong bảng 55-1.

Hạch to hai bên có cần phải khám cầu thận để tim bệnh ác tính ở cổ, mũi và họng. Ở bệnh nhân có hạch mõi to ở cách hay ben mà không có triệu chứng gì thì cần làm sinh thiết. Nếu bệnh nhân có sốt và có một số triệu chứng, cần cố gắng tìm nguyên nhân như hội chứng nhiễm khuẩn tăng hạch cầu đơn nhân trước khi sinh thiết hạch.

Hạch bạch huyết to toàn thể có thể do một bệnh nhiễm khuẩn toàn thể, phản ứng thuốc, bệnh ác tính

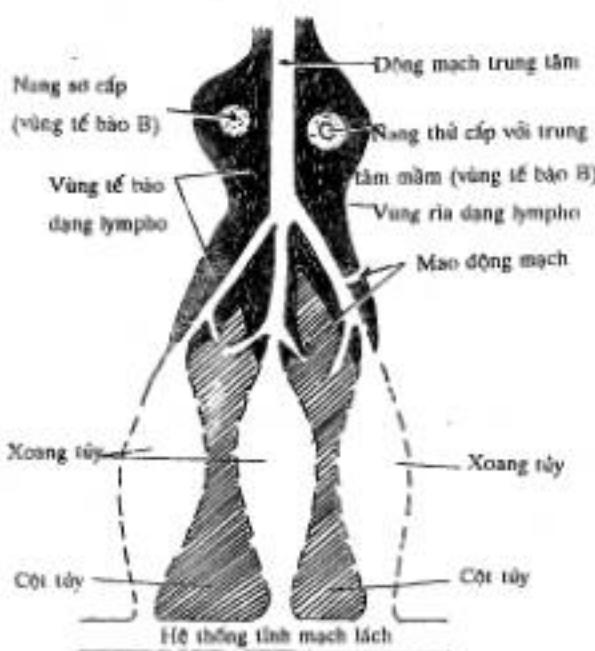
hay một trong bội chứng hạch bạch huyết hệ thống (hình 55-1). Hồi bệnh sử và khám xét thực thể có thể có hướng chẩn đoán và nên thêm dò trực tiếp thêm (như phân tích máu toàn bộ, lấy máu, chụp X-quang lồng ngực, phản ứng huyết thanh, nghiệm pháp bì). Nếu hạch to hệ thống, kéo dài, mà không có một nguyên nhân rõ ràng thì cần làm sinh thiết hạch. Mỗi lần làm sinh thiết hạch bạch huyết, cần phải lấy mô tổ chức để tìm vi khuẩn, làm đông lạnh ở dung dịch nitrogen để định loại tế bào lympho, hay xác định loại tế bào ác tính, và phân tích giải phẫu bệnh học thường quy. Khoảng 50% đến 60% các trường hợp sinh thiết hạch có thể cho ngay thông tin chẩn đoán. Khoảng 25% số bệnh nhân mà kết quả sinh thiết không chẩn đoán được thì bệnh tiến triển trong vòng một năm (thường là u lympho) lại có chỉ định sinh thiết lại. Do đó, một số ít trường hợp phải sinh thiết lại, nhất là hạch bạch huyết to và các triệu chứng khác vẫn tồn tại.

**Danh từ quái sần hạch bạch huyết không điển hình** là một thực thể không có biểu hiện lâm sàng, hay bệnh học rõ ràng, nhưng nghĩ là một bệnh tạo u và không thể giải thích được đó là một bệnh u lympho, vì 30% số bệnh nhân khi sinh thiết hạch đọc là quái sần không điển hình, nhưng cuối cùng phát triển thành u lympho, do đó, cần sinh thiết hạch lại nếu hạch tiếp tục to. Chọc hút sinh thiết bằng kim là một kỹ thuật an toàn để đánh giá ban đầu hạch bạch huyết ở nồng. Chọc hút hạch bạch huyết có thể giúp chẩn đoán di căn ung thư và nhiễm khuẩn, song ít giúp ích cho chẩn đoán các bệnh u lympho và bệnh máu ác tính khác.

### CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA LÁCH

Lách là một cơ quan mô tái hạch bạch huyết, ít nhất có bốn chức năng sinh lý chính. Trước hết, lách là một cơ quan của hệ miễn dịch, là nơi cảnh báo thành thải các vi sinh vật và các kháng nguyên đang phân tử từ dòng máu, và phát sinh các đáp ứng tế bào hay thể dịch đối với các kháng nguyên đó. Thứ hai, lách là nơi giữ lại và loại bỏ các tế bào máu bình thường và bất thường. Thứ ba, hệ tuần hoàn mạch lách đóng vai trò điều hòa tuần hoàn của. Thứ tư, bình thường sự tạo máu ở người lớn ban đầu ở tuy xương, song trong một số tình trạng bệnh lý, như khi tuy bị xâm lấn hay kích thích đáp ứng quá mức, lách có thể trở thành nơi sản sinh tế bào máu ngoài tuy.

Lách được sắp xếp thành vùng tuy đỏ và tuy trắng (Hình 55-2). Tuy đỏ gồm các xoang chứa dây máu và cốt tuy được lót bằng tế bào lưới-nội mô. Tuy trắng chứa tiểu động mạch trung tâm, bao quanh là khối tế bào lympho nhỏ, đó là những tế bào lympho T hỗ trợ  $T_4^+$  sơ cấp. Kế cận với lớp vỏ tế bào lympho T quanh mạch là các nang của tế bào lympho B có chứa các trung tâm mầm tạo ra tế bào B và đại thực bào. Phần ngoài cùng của tuy trắng là lớp tế bào B khác, gọi là vùng ria xen lẫn vùng tuy đỏ.



Hình 55-2. Sơ đồ cấu trúc của lách. Lách được tạo thành bởi nhiều đơn vị tuy đỏ và tuy trắng lấp trung quanh nhánh động mạch lách nhỏ, gọi là tiểu động mạch trung tâm. Vùng này trắng của lách là vùng dạng lympho, còn vùng tuy đỏ bao gồm các xoang tuy và cốt tuy. Trong tuy trắng, vùng tế bào B là những nang sơ cấp và thứ cấp, và vùng ria dạng lympho, còn vùng tế bào T là những tế bào lympho quanh nang và mao động mạch. (Vẽ lại theo Videbeck và cộng sự).

Sự cung cấp máu và đường lưu thông máu trong lách khá đồng nhất, giải phẫu lách cắt nghĩa được đường lưu thông máu trong lách (hình 55-2). Máu

đi vào trong lách qua động mạch lách. Động mạch lách phân chia thành nhiều nhánh đi vào lách qua tổ chức liên kết gọi là các bẹ, rồi từ các bẹ đi vào các động mạch nhỏ gọi là động mạch trung tâm. Từ động mạch trung tâm, động máu tới các mao động mạch. Những lớp tế bào T quanh động mạch bao quanh các nang tế bào B, tồn tại quanh mạch tới khi trở thành các động mạch nhỏ. Máu ở các tiểu động mạch trung tâm đổ qua mao động mạch tới tiểu động mạch trung tâm còn đổ vào những xoang lót đại thực bào của tuyỷ đùi và vào lưỡi cột của tế bào lưỡi nội mô, và tổ chức thực bào gọi là cột tuyỷ. Máu từ xoang tuyỷ đùi và cột tuyỷ trực tiếp vào hệ thống tĩnh mạch lách. Trong khi hồng cầu di từ động mạch trung tâm đến cột tuyỷ, rồi cuối cùng tới xoang lách, thì hồng cầu được tập trung vào cột tuyỷ có nhiều đại thực bào. Hồng cầu tuần hoàn tích tụ ở cột tuyỷ, rồi qua xoang nội mô nhỏ vào xoang tuyỷ đùi, rồi tiếp tục vào hệ thống tĩnh mạch lách, tạo thành khối hồng cầu ở cột tuyỷ rồi di qua các khe nhỏ để vào xoang được gọi là *lý do lão hóa*, các khe nhỏ này để vào xoang lách; chúng được giữ lại ở cột tuyỷ và bị thực bào bởi các đại thực bào, đó là quá trình *lý chọn*. Các vật thể nhỏ của hồng cầu như thành phần của nhân (thể Howell - Jolly), huyết cầu tố đã biến chất (thể Heinz), hay ký sinh trùng sốt rét có thể bị ket lại, trong khi hồng cầu di từ cột tuyỷ đến xoang lách, và bị giữ lại ở lách, còn hồng cầu thì trở lại vòng tuần hoàn - đó là quá trình *bãy hám* ở lách.

Nhiều cơ chế gây lách to là do cường năng của lách. Nhiều bệnh có kèm theo lách to là do sáu cơ chế sinh bệnh cơ bản của lách to. (1) Lách to do tăng sản hệ thống miễn dịch hay hệ thống lưỡi-nội mô trong bệnh nhiễm khuẩn như viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, hay bệnh majeña dịch như hội chứng Feirer. Tăng sản lưỡi-nội mô cũng xảy ra ở các bệnh phối hợp với tan hồng cầu bẩm thường như bệnh hồng cầu hình cầu di truyền, thalassemia hay bệnh hồng cầu hình lầm. (2) Lách to do thay đổi luồng máu ở lách trong xơ gan hay lách, huyết khối tĩnh mạch gan hay cửa. (3) Các bệnh tạo u ác tính có thể gây lách to từ phát trong bệnh bạch cầu hay di căn của bệnh u ác tính. (4) Lách to còn do hiện tượng tạo máu ngoài tuyỷ tại lách như trong hội chứng loạn sản tuyỷ, hay giảm năng tạo tuyỷ xương.

(5) Lách to do thâm nhiễm những chất bất thường tại lách như trong bệnh thoái hóa dạng tinh bột, bệnh Gaucher. (6) Lách to còn có thể do tổn thương chuẩn chỗ như u máu, hay kén ở lách.

#### NHỮNG BỆNH CÓ LÁCH TO

Có dùi loại bệnh làm tăng tế bào và tăng phân bố mạch ở lách (hàng 55-2). Tăng tế bào trong nhiễm khuẩn là do tăng sản tế bào lympho và đại thực bào ở cả hai vùng tuyỷ đùi và tuyỷ trắng. Thường gặp lách to trong bệnh nhiễm khuẩn toàn thân. U hạt nhiễm khuẩn do nấm mycobacterium hay nấm, xảy ra ở cả tuyỷ đùi lẫn tuyỷ trắng. Trong các bệnh phối hợp với rối loạn điều hòa miễn dịch như viêm khớp dạng thấp và lupus ban đỏ hệ thống, lách to thường do tăng sản dạng lympho với nang lympho to ở vùng tuyỷ trắng, và tăng số lượng tương bào và đại thực bào quanh tiểu động mạch ở tuyỷ đùi và cột tuyỷ. Lách to động thời có bất thường về tuần hoàn máu ở lách thường là do sung huyết thư động mạn tĩnh và tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hay tắc nghẽn tĩnh mạch cửa. Hội chứng Banti là trường hợp lách to sung huyết có cường lách với xơ gan và tăng áp lực cửa, về tổ chức học biểu hiện có sung huyết ở tuyỷ đùi, có sự tích tụ và tập trung hồng cầu ở phần cột tuyỷ nở rộng ra và xoang lách. Trong trường hợp lách to sung huyết, có hiện tượng tăng sản hệ lưỡi nội mô với tăng sinh tế bào lót súng tuyỷ đùi và xoang. Lách to phối hợp với hồng cầu bẩm thường như bệnh hồng cầu hình tròn di truyền, có hiện tượng tích lũy các hồng cầu bẩm thường ở xoang và cột tuyỷ, vì độ cứng của hồng cầu tăng, nên gián khả năng lọc qua lỗ nòi mô ở xoang tuyỷ đùi.

Trong trường hợp xơ hóa tuyỷ với dị sản tuyỷ, có hiện tượng sinh máu ngoài tuyỷ trong xoang lách, kể cả ba động tế bào máu, làm các xoang tuyỷ giãn và sưng phồng lên. Trong trường hợp tạo máu ngoài tuyỷ chủ phát như hội chứng giảm năng tạo tuyỷ xương, sự tạo máu ngoài tuyỷ chỉ xảy ra ở một hay hai động tế bào, đặc biệt ở động hồng cầu. Bệnh thâm nhiễm ác tính có thể gây tăng tế bào dạng lympho ở tuyỷ trắng từng ổ hay toàn thể, như trong trường hợp bệnh Hodgkin và u lympho, hay thâm nhiễm vùng tuyỷ đùi bởi các tế bào ác tính như bệnh bạch cầu hạt mạn tính, bạch cầu cấp, bệnh tổ bào bón hệ thống, và carcinom di căn. Nhiều bệnh thâm nhiễm ở lách như bệnh Gaucher và Niemann Pick, lách to do tăng số lượng mô bào ở tuyỷ đùi của lách. Nhiễm độc do tuyến giáp

có thể có lách to do nội tiết tố của tuyến giáp làm tăng sinh dạng lympho. Bệnh sarcoid làm lách to do phát triển vùng viêm nhiễm u hạt ở tổ chức lympho của tuy trắng. Bệnh phình động mạch lách có thể gây lách to không giải thích được, đau phản ứng trên bên trái, chụp X-quang có thể thấy một vòng với hóa ở vùng lách.

#### Béng 85-2. Các bệnh có lách to

##### I. Nhiễm khuẩn

- A. Tăng bạch cầu eos nhân nhiễm khuẩn
- B. Nhiễm khuẩn huyết
- C. Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn
- D. Lao
- E. Sốt rét
- F. Bệnh leishmania
- G. Bệnh do Trypanosoma
- H. Hội chứng suy giảm miễn dịch mẫn phổi
- I. Viêm gan do virus
- J. Giang mai bẩm sinh
- K. Áp xe lách

##### L. Bệnh nấm Histoplasma lan tỏa

##### II. Bệnh do rối loạn điều hòa miễn dịch

- A. Viêm khớp dạng thấp (hội chứng Felty)
- B. Lupus ban đỏ hệ thống
- C. Thiếu máu tan máu miễn dịch
- D. Bệnh bạch cầu huyết nguyên bào miễn dịch - mạch
- E. Hội chứng phản ứng thuốc với bệnh huyết thanh
- F. Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính miễn dịch

##### III. Bệnh do rối loạn tuân hoàn lách

- A. Xơ gan Laennec và sau loại tử
- B. Tắc nghẽn tĩnh mạch gan
- C. Bệnh sán măng gan
- D. Tắc nghẽn tĩnh mạch cửa hay biến dạng xoang hang
- E. Tắc nghẽn tĩnh mạch lách
- F. Suy tim sung huyết mạn tính
- G. Phình động mạch lách

##### IV. Bệnh phối hợp với hồng cầu bất thường

- A. Bệnh hồng cầu hình tròn
- B. Bệnh hồng cầu hình liềm
- C. Bệnh hồng cầu hình bầu dục
- D. Thalassemi

##### V. Bệnh thâm nhiễm ở lách

- A. Lành tinh - Thoái hóa dạng tinh bột, bệnh Gaucher, bệnh Niemann Pick, hội chứng Hurler, bệnh Tangier, u hạt tế bào Langerhans (u cosin) nhiều ổ, sinh máu ngoài tuy, u mô thừa, u xơ, u mạch, u bạch huyết, nang ở lách.
- B. Ác tính - bệnh bạch cầu, u lympho, u lympho Hodgkin, u lách tiền phát, sarcom mạch, u di căn, hội chứng tăng sinh tuy

##### VI. Bệnh khác hay bệnh không rõ nguyên nhân

- A. Lách to không rõ nguyên nhân (tự phát)
- B. Nhiễm độc do tuyển giáp
- C. Thiếu máu thiếu sắt
- D. Bệnh sarcoid
- E. Nhiễm độc berili.

Mức độ lách to thay đổi tùy bệnh thực thể. Lách to ít gặp trong trường hợp gan sung huyết thụ động mạn tính do suy tim, sốt rét cấp, thương hàn, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, thalassemia nhẹ. Lách to vừa phải thường do viêm gan, xơ gan, u lympho, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, thiếu máu tan máu, áp xe và nhồi máu ở lách, và thoái hóa dạng tinh bột. Lách rất to xảy ra trong bệnh bạch cầu tuy mạn tính, dị sản tuy với xơ hóa tuy không rõ nguyên nhân, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh Gaucher và Niemann Pick, bệnh sarcoid, thalassemia thể nặng, sốt rét mạn tính, giang mai bẩm sinh, bệnh leishmania, và một số trường hợp tắc nghẽn tĩnh mạch lách.

#### CHẨN ĐOÁN BỆNH NHÂN CÓ LÁCH TO

Khi lách ở vị trí bình thường và kích thước bình thường, thì không thể sờ nắn được lách qua sờ nắn bụng. Kích thước lách bình thường có chiều dài khoảng 12cm, chiều rộng khoảng 7cm. Độ lách ở vị trí xiên chéo với ổ bụng, trực đọc của lách ở sau và song song với xương sườn thứ 10, trên đường nách

giữa, còn chiều ngang của lách ở giữa xương sườn thứ 9 và 11. Do đó, để gó được vùng đặc của lách, đặt bệnh nhân nằm nghiêng bên phải, xác định khoảng liên sườn thứ 9 bằng cách lấy móng móm xương bả vai ở khoảng liên sườn thứ 7, rồi đến xương khoảng liên sườn thứ 9. Nếu vùng đặc vượt quá khoảng liên sườn thứ 7 và thứ 9 thì nghĩ là lách to, mặc dầu nước ở dạ dày và phân ở đại tràng có thể gây ra một vùng đặc giống vùng đặc của lách như vậy. Sờ nắn ở góc trái ở phần tư trên bằng cách đặt bệnh nhân nằm ngửa hay nghiêng phải, với tay phải của người khám và bàn tay trái của người khám đặt dưới phần lồng ngực, nắm lấy phần sau xương sườn dưới. Để gó được lách to nên khám vào lúc bệnh nhân thở sâu, người khám có thể sờ thấy đầu dưới của lách to. Để tránh bó sát một lách to, phải nắn dần dần từ bụng dưới lên góc trái ở phần tư trên.

Để phát hiện trường hợp lách to ít đến to vừa, thì khám thực thể có thể khó khăn, nhất là ở bệnh nhân béo phì. Có một số kỹ thuật khác để đánh giá kích thước lách là chụp nháy gan lách, chụp cắt lớp với máy tính điện tử, dùng siêu âm góc trái ở phần tư trên. Ba kỹ thuật này còn giúp ích cho việc xác định các khuỷu tát ở lách, nang kén, nhồi máu ứ lách hay tổ chức lách phụ do lách phụ bẩm sinh, hay ổ tổ chức lách còn lại sau khi vỡ lách.

Khi khám xác bệnh nhân có lách to, cần xem xét lách to ở bệnh cấp, bán cấp hay慢 tính. Lách to, mềm, có kèm theo đau ở góc trái ở phần tư trên bụng thì nghĩ là tụ máu dưới bao lách, vỡ lách hay nhồi máu ở lách. Dụng giáp lách kèm theo tụ máu ở lách có thể xảy ra do chấn thương trực tiếp, song cũng có thể xảy ra trong khung cảnh các bệnh nhiễm khuẩn như sốt rét, thương hàn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, do virus EB. Nhồi máu ở lách có thể do tắc nghẽn hồng cầu hình liềm (bệnh hồng cầu hình liềm), hay do nghẽn mạch (huyết khối ở thành lách; u nốt hang hay xùi ở van tim), có thể phát hiện bằng chụp nháy nháy hay động mạch đồ lách. Một số rối loạn khác có thể biểu hiện cấp tính ở lách như bệnh di căn lan tỏa ở lách và chảy máu trong nang kén ở lách.

Bệnh có sốt cấp tính kèm theo lách to có thể là viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, lao và bệnh nấm Histoplasma. Sốt, hạch to ngoại biên, và lách to, có hoặc không có ban hay đau khớp thì phải nghĩ tới hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, u

lympho Hodgkin, bệnh mạch tạo keo, lupus ban đỏ hệ thống hay hội chứng bệnh huyết thanh.

Bệnh cấp tính có lách to, có kèm thiếu máu, có hoặc không có chảy máu thì nghĩ tới thiếu máu tan máu tự miễn, hội chứng tăng sinh tủy hay bạch cầu cấp.

Lách to, có kèm theo triệu chứng bệnh慢 tính, thì phải nghĩ tới một loại bệnh đã thống kê trong bảng 55-2. Một nguyên nhân phổ biến của lách to trong trường hợp này là bệnh về gan có tăng áp lực cửa. Lách to sưng huyết thường gặp ở bệnh nhân có bệnh gan hay huyết khối ở tĩnh mạch lách hay tĩnh mạch cửa. Lách to có kèm biểu hiện viêm khớp dạng thấp và giảm bạch cầu, cần chú ý đến hội chứng Felty. Lách to, kèm theo bệnh bạch cầu huyết cần nghĩ tới bệnh bạch cầu kinh thể lympho hay u lympho. Da huyết và tăng hematocrit cần nghĩ tới bệnh tăng hồng cầu vô căn hay bệnh phổi慢 tính, kèm theo có suy tim phải và lách to sưng huyết. Sự căn hay có các triệu chứng bệnh慢慢性 khác, thì nghĩ tới bệnh bạch cầu hay hội chứng tăng sinh tủy, cũng như các bệnh về huyết cầu tố. Chọc hút và sinh thiết tủy sẽ giúp chẩn đoán bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh tích lũy mỡ, bệnh nấm hay mycobacterium lan tỏa, bệnh ác tính di căn, và thoái hóa dạng tinh bột.

Đôi khi phải chỉ định mở bụng và cắt bỏ lách trong chẩn đoán lách to. Việc quyết định mở thành bụng để chẩn đoán bệnh nhân mà lách to không cắt nghĩa được là điều khó khăn và phải tính đến tuổi bệnh nhân, triệu chứng lâm sàng và những kết quả xét nghiệm bắt thường. Một nghiên cứu nêu lên là có 3% số sinh viên vào trường không có lách sở thấy được, và 6 năm sau không thấy có nguy cơ bệnh gì. Một nghiên cứu khác ở người lớn tuổi hơn (trung bình 49 tuổi) đã bị cắt bỏ lách trước đây vì lách to không chẩn đoán được, thấy có triệu chứng và hội chứng của bệnh慢慢性, chứng tỏ có một bệnh tồn tại ở phần lớn số bệnh nhân đã cắt lách.

## CƯỜNG LÁCH

Tù cường lách chí tình trạng lách thải trừ quá nhiều số lượng hồng cầu, bạch cầu hạt hay tiểu cầu khỏi tuần hoàn. Các cơ chế tổng quát của việc thải trừ các thành phần hữu hình, gồm sự già tăng ở trẻ các tế bào, do bất thường về huyết động của tuần hoàn máu lách hay do sản sinh các kháng thể kháng hồng cầu, bạch cầu hạt hay tiểu cầu, khiến các tế bào này

bị tấn công và được đại thực bào thanh thải ở lách. Những trường hợp có sưng huyệt thu động ở lách sẽ sản sinh các cặn máu bết thường ở xoang và sừng tuy đờ. Lúc đó có tình trạng ứ trệ huyết tương, máu rất có đặc ở trong lách và giảm oxy, tế bào máu dễ bị thực bào bởi đại thực bào ở sừng tuy. Tiêu chuẩn chẩn đoán cường lách bao gồm (1) lách to, (2) có phâ hủy mủ hay nhiều dòng tế bào máu ngoại biên, (3) sinh sản tế bào ở tuy bình thường hay tăng, trong đó dòng tế bào thiếu ở ngoại biên vẫn bình thường, và (4) hoặc là, có bằng chứng tăng các tế bào lâm chuyển của dòng tế bào bị phâ hủy, như tăng hồng cầu lưới, tăng tế bào sữa trung tính, hay có tiêu cầu chưa trưởng thành ở tuần hoàn.

Việc điều trị cường lách tùy thuộc vào bệnh chính hay quá trình sinh bệnh chính. Nếu rối loạn chính gây cường lách không thể chữa được, thì có thể chỉ định cắt lách cho các trường hợp thiếu hụt tế bào máu nặng (xem phần chỉ định cắt lách ở dưới).

#### ĐIỂM NĂNG LẠCH

Từ giảm năng lách hay không có lách dùng để chỉ tình trạng giảm hay không có chức năng lách. Nguyên nhân thường gặp của tình trạng giảm năng lách là do cắt lách, không có lách bẩm sinh, thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm ở bệnh nhân trên 5 tuổi (tù cắt lách do bị nhồi máu lách nhiều lần) và chiếu tia xạ ở lách. Trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm, trên 5 tuổi mà vẫn số thấy lách thì phải nghĩ có bệnh alpha-thalassemia kèm theo. Máu ngoại biên chứng tỏ có giảm năng lách là có nhiều hồng cầu còn nhân, hồng cầu có thể Howell - Jolly, hồng cầu thể Heinz, cũng như hồng cầu hình bia và hình răng cửa.

Bệnh nhân đã cắt lách hay bệnh nhân không có chức năng lách (như bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm) dễ bị nhiễm khuẩn, thường không chống đỡ được và bị đe dọa về sự sống, đặc biệt bị nhiễm các vi sinh vật có nang học như *streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, và *haemophilus influenzae*. Nguyên do là vi bị giảm hay mất chức năng thanh lọc của lách để thanh thải vi khuẩn đã được bọc kháng thể, cũng như giảm sản các kháng thể IgG và IgM (opsonin) cần cho việc gắn vi khuẩn. Vì thế, người ta dễ nghĩ nên chủng vaccine phế cầu cho bệnh nhân trên 2 năm bị cắt lách và trước khi chỉ định cắt lách. Khi có biểu hiện giảm năng lách ở máu ngoại biên (thể Howell -

Jolly) ở người có lách to hay không to, thì nên nghĩ tới một bệnh thâm nhiễm ở lách như sarcom mạch tiền phát ở lách.

#### CHỈ ĐỊNH CẮT BỎ LẠCH

Chấn thương lách do tai nạn hay trong phẫu thuật, là chỉ định cắt bỏ lách thông thường nhất. Chỉ định cắt bỏ toàn bộ khối lách khi bị u lách hay suy lách-trục trăng. Mô bụng và cắt bỏ lách đồng thời còn là biện pháp chủ yếu để chẩn đoán bệnh nhân Hodgkin ở giai đoạn sớm, được coi như chiếm từ 2/3 đến 3/4 số ca. Cắt bỏ lách còn được chỉ định trong trường hợp lách to vô căn, khi mọi thăm dò không chẩn đoán được, song nếu lách chỉ sở thấy được, không to quá, thì không nên cắt bỏ. Trường hợp cường lách trong bệnh u lympho có thể giảm tế bào máu kéo dài, có thể có đáp ứng tốt với cắt bỏ lách. Trong bệnh bạch cầu thể tế bào tủy thường có cường lách, cắt lách thường có hiệu quả, đa số trường hợp có giảm bệnh, 50% trường hợp giảm bệnh 5 năm.

Đối với hội chứng Felty (viêm khớp dạng thấp và cường lách) và bệnh Gaucher cũng cần cắt bỏ lách khi lách to gây giảm bạch cầu trung tính, hay có các biến chứng khác do cường lách. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch đã điều trị nội khoa kéo dài, thì cắt bỏ lách có thể mang lại hiệu quả (xem Chương 279). Đối với thiếu máu tan máu, hồng cầu nhỏ hình tròn di truyền, hồng cầu hình bầu dục di truyền, thiếu máu tan máu miễn dịch do kháng thể nóng IgG và thiếu pyruvat-kinaza, thì cắt lách có thể cải thiện được bệnh. Cắt bỏ lách thường là cần thiết trong giai đoạn muộn của thalassemia nặng, khi có giảm bạch cầu trung tính hay giảm tiểu cầu, hoặc khi nhu cầu truyền máu tăng gấp đôi. Trong bệnh bạch cầu kinh thể lympho và thể tủy, cũng như trong trường hợp di sản tùy vô căn, có thể có cường lách; và trong bệnh bạch cầu kinh thể lympho, có thể có thiếu máu tan máu miễn dịch và giảm tiểu cầu, thì cần cắt bỏ lách (Chương 289 và 292).

## 56. RỐI LOẠN THỰC BÀO

Bạch cầu là những thành phần tế bào chính đáp ứng miễn dịch và viêm, bao gồm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu đơn nhân to, bạch cầu ác eosin và bạch cầu ác base. Máu là nguồn

chứa bạch cầu sẵn sàng nhất và là phong tiện phân phối bạch cầu từ nơi sản xuất là tủy tới các mô khác nhau. Số lượng bạch cầu bình thường ở người lớn từ  $4.5$  đến  $11 \times 10^9$  tế bào/mm<sup>3</sup>, bằng các chỉ số bình thường theo tuổi ở phần phụ lục. Tế bào nhiều nhất là bạch cầu trung tính ( $54-62\%$ ), sau đó đến bạch cầu lympho ( $25-33\%$ ), bạch cầu đơn nhân to ( $3-7\%$ ), bạch cầu ur eosin ( $1-3\%$ ) và bạch cầu ur base ( $0-0.75\%$ ). Người ta cho rằng các loại bạch cầu đều xuất phát từ tế bào nguồn chung ở tủy xương. Ba phần tử số các tế bào có nhân ở tủy xương sản sinh ra bạch cầu. Nội chung sự trưởng thành của bạch cầu chịu sự kiểm soát điều hòa của nhiều yếu tố, các yếu tố này chưa được xác định hoàn toàn vì sự biến đổi về số lượng và các loại bạch cầu thường phối hợp với nhiều bệnh nên người ta thường đếm toàn bộ (số tế bào trong 1 mm<sup>3</sup>) và số loại tế bào khác nhau. Bạch cầu lympho và bạch cầu ur base sẽ được bàn đến ở chương khác. Chương này tập trung vào bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu ur eosin.

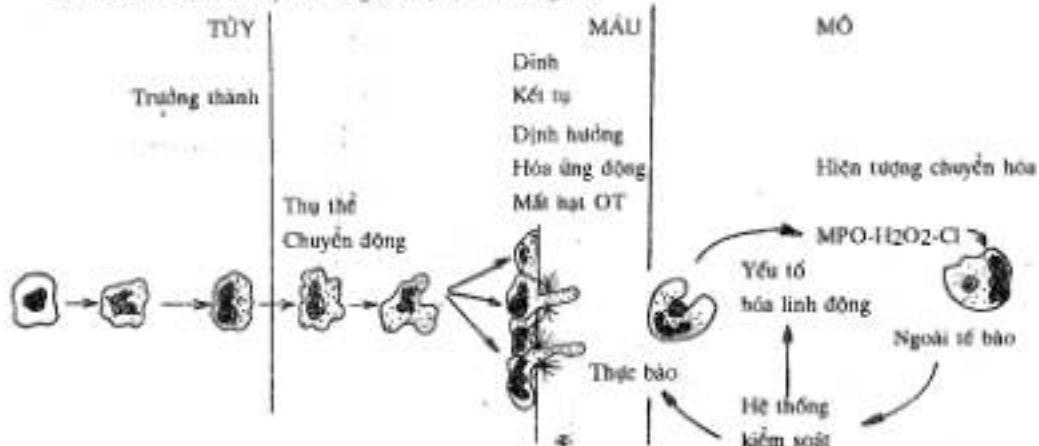
## BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

**SỰ TRƯỞNG THÀNH**: Các sự kiện quan trọng của đời sống bạch cầu trung tính được tóm tắt ở hình 56-1. Bình thường bạch cầu trung tính ở người chỉ sản sinh từ tủy xương mà thôi. Số lượng tế bào nguồn cần thiết cho sự tạo máu tối thiểu từ  $400$  đến  $500$ . Một bảng chứng có sức thuyết phục nói rằng các bạch cầu đơn nhân to ở máu và mô đại thực bao sản sinh các yếu tố kích thích quần thể, các hormone cần cho sự tăng trưởng của bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu trung tính ở tủy xương. Hệ thống tạo máu không chỉ sản sinh đủ bạch cầu trung

tính (khoảng  $1.3 \times 10^{11}$  tế bào/người nặng  $80\text{kg}$  một ngày) để thực hiện chức năng sinh lý mà còn có một lượng dự trữ lớn ở tủy để có thể được huy động để đáp ứng với viêm hoặc nhiễm khuẩn. Tăng số lượng bạch cầu trung tính ở máu được gọi là tăng bạch cầu trung tính, khi có tế bào chưa trưởng thành ở máu gọi là "bạch cầu chuyển trái". Giảm số lượng bạch cầu trung tính ở máu gọi là giảm bạch cầu trung tính.

Bạch cầu trung tính được tạo ra từ tế bào nguồn đa năng. Đặc điểm của giai đoạn cuối cùng của sự tạo máu là xuất hiện các tế bào có hình thái riêng biệt. Nguyên tủy bào là tế bào tiền thân có thể nhận biết được, tiếp theo là tiền tủy bào. Tiền tủy bào được hình thành khi sản sinh ra các hạt thể tiêu hóa, gọi là các hạt ban đầu hay hạt uraxanth anilin. Những hạt ban đầu này chứa nhiều hydrolase, elastase, myeloperoxidaza và protein catenin. Tiền tủy bào phân chia thành tủy bào, tủy bào tổng hợp các hạt đặc hiệu hay thứ cấp, có chứa các hợp phần duy nhất (đặc hiệu) như lactoferrin, vitamin B12 gắn với protein, và có thể có cytochrome b, histaminase, và các thụ thể với các yếu tố dinh dưỡng và hapt một số hóa chất. Những hạt thứ phát không chứa hydronium acid, nên không phải là thể tiêu hóa cổ điển. Những hạt này được sẵn sàng giải phóng ra ngoài tế bào, sự huy động chúng có lẽ có tầm quan trọng trong việc điều biến quá trình viêm. Trong các giai đoạn chót của sự trưởng thành không có phân chia tế bào, tế bào chuyển thành dạng hạt tủy bào, rồi tế bào dưa trung tính có nhân hình xúc xích. Khi tế bào dưa trưởng thành thì nhân có hình nhiều thùy.

Hình 56-1. Sơ đồ chu kỳ đời sống của bạch cầu trung tính



Trong nhiễm khuẩn cấp nặng, các hạt trung tính trong bào tương nhô lên gọi là hạt độc. Hạt độc là những hạt không trưởng thành hay các hạt da xanh amilin bất thường. Những hạt vùi ở bào tương (thể Dosele) có thể thấy trong nhiễm khuẩn và có thể có nhiều dạng của lưới nội bào tương. Thường thấy các không bào trung tính lớn trong nhiễm vi khuẩn cấp và có thể có màng ảm bào, còn gọi là màng lỏn vào trong.

Từ lâu người ta cho rằng, bạch cầu trung tính là một quân thể tế bào đồng nhất. Song, khi nghiên cứu chức năng của bạch cầu trung tính thì thấy chúng không đồng nhất. Gần đây các không thể đơn đồng xuất hiện, chỉ ra rằng chỉ có một loại bạch cầu trung tính trưởng thành. Có ý nghĩa cho sự không đồng nhất của bạch cầu trung tính còn chưa biết rõ.

#### SỰ GIẢI PHỐNG TỦY VÀ CÁC KHU VỰC TUẦN HOÀN

Nhiều yếu tố, kể cả interleukin 1 (chất gây sốt nội sinh) hay doan bổ thể C3a, hay động bạch cầu từ tủy xương và đưa vào máu trong tình trạng không bị kích thích. Bình thường, có khoảng 90% bạch cầu trung tính ở trong tủy xương, 2 đến 3% ở khu vực tuần hoàn, phần còn lại ở trong các mô. Tổng lượng bạch cầu máu tồn tại ở hai khu vực: một phần bám dính vào tế bào nội mô, và một phần tự do lưu động trong tuần hoàn. Trong đáp ứng với các kích thích hóa ứng động từ các mô (như sản phẩm bổ thể C3a, acid arachidonic, dẫn chất leukotriene B<sub>4</sub>, hay sản phẩm N-formylmethionyl-leucylphenylalanine), thì tinh dinh của bạch cầu trung tính tăng, tế bào tuần hoàn kết cụm với nhau và bám dính vào nội mô. Biểu hiện tăng thụ thể glycoprotein với C3b (còn gọi là CR3) cũng liên quan mật thiết với độ dinh tăng. Các thụ thể các chất hút hóa học và opsonin cũng có thể được huy động, các tế bào hướng về nguồn chất hút hóa học ở ngoài mạch sẽ tăng di động (hóa tăng động) và di chuyển theo hướng (hóa ứng động) vào các mô. Quá trình di chuyển vào các mô gọi là *sự tuyển mạch* của bạch cầu, bạch cầu trung tính lọc qua giữa các tế bào nội mô sau mạch, các tế bào này mở chỗ tiếp nối các tế bào để bạch cầu đi qua. Các đáp ứng nội mô (tăng động máu thù phát, tăng giãn mạch và tăng tĩnh thâm) được điều hòa bởi độc tố phản vệ (như sản phẩm bổ thể C3a và C5a), cũng

nhiều tác nhân gây giãn mạch như bradykinin và prostaglandin E và L. Ở người lớn khỏe mạnh, phần lớn bạch cầu trung tính rời khỏi cơ thể bằng cách di chuyển qua niêm mạc đường dạ dày-euột. Bạch cầu trung tính bình thường chỉ ở vòng tuần hoàn một thời gian ngắn, nửa đời sống của bạch cầu từ 6 đến 7 giờ. Khi ở các mô, bạch cầu trung tính giải phóng các enzym như collagenaza và elastaza, các men này giúp cho việc hình thành các ổ áp xe. Bạch cầu trung tính tiêu (thực bào) các chất sinh bệnh đã được opsonin hóa bởi các chất như globulin miễn dịch G (IgG) và sản phẩm bổ thể C3b. Fibronectin và tetrapeptid tạo thuận lợi cho quá trình thực bào.

Dòng thời với biến tượng thực bào, có biến tượng tiêu thụ oxygen và hoạt hóa shunt hexosemonophosphate. Nicotinamid - adenim - dinucleotid phosphat (NADPH) оксидаза được hoạt hóa, thông qua một hệ thống phức hợp enzym có chứa flavoprotein và cytochrome b, những sản phẩm oxygen độc (như hydrogen peroxid và gốc hydroxyl) sinh ra. Hydrogen peroxid + Clorid + mycloperoxidaza của bạch cầu trung tính sinh ra một hệ thống đặc biệt, sinh ra acid hypocloric, hypoclorit và clorin. Những sản phẩm oxy hóa, các vi sinh vật halogen và các tế bào u, khi không kiểm soát được, sẽ làm tổn thương mô vật chủ. Các protein cation mạnh cũng tham gia vào việc giết chết vi khuẩn, và những enzym khác như lysozym và acid proteaza cũng giúp cho việc thực bào các mảnh vi khuẩn. Sau 1 đến 4 ngày ở các mô, các bạch cầu trung tính chết. Ở giai đoạn thứ hai của quá trình viêm, bạch cầu đơn nhân tụ tích tụ lại, trong 6 đến 12 giờ từ khi bắt đầu viêm. Các bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân to, các vi sinh vật ở các giai đoạn tiêu hủy, và tổn thương tế bào mô tại chỗ tạo thành mủ, có màu xanh của mycloperoxidaza. Mycloperoxidaza và các yếu tố khác có thể có tầm quan trọng trong việc loại bỏ quá trình viêm bằng cách bắt hơi chất hút hóa học và bắt động các thực bào.

#### LOẠN CHỨC NĂNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

Bất cứ một sai sót nào trong chu kỳ đời sống của bạch cầu trung tính, toàn tắt ở hình 56-1, cũng có thể dẫn tới rối loạn chức năng và làm tổn thương sự bảo vệ của vật chủ. Kết quả về làm sảng là các nhiễm vi khuẩn hay nhiễm nấm nặng, tái diễn, khó điều trị.

**Giảm bạch cầu trung tính** Hậu quả của việc không có bạch cầu trung tính là giảm nghiêm trọng khả năng bảo vệ của vật chủ. Khi số lượng bạch cầu trung tính dưới 1000 trong  $1\text{ mm}^3$ , thì nguy cơ nhiễm khuẩn sẽ tăng (Chương 84); khi ít hơn 200 bạch cầu trong  $1\text{ mm}^3$ , sẽ không có quá trình viêm. Nhiều nguyên nhân giảm bạch cầu trung tính, do giảm sản, do bị hủy ở máu ngoại biên và do tiêu thụ ở ngoại biên (bảng 56-1).

#### Bảng 56-1. Các nguyên nhân giảm bạch cầu trung tính

##### Giảm sản

Bệnh lý huyết học - Giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, vô căn, Hội chứng Chédiak-Higashi, thiếu máu bất sản, rối loạn di truyền ở trẻ nhỏ.

Do cảm ứng thuốc - tác nhân alkyl hóa (mô tạc nitrogen, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamid); thuốc chống chýmen hóa (methotrexat, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracil); phenothiazin; thuốc an thần (meprobamat); một số thuốc lợi tiểu; thuốc chống viêm, thuốc kháng giáp, thuốc khác như kháng sinh (cloramphenicol, penicillin, sulfonamid).

U xâm nhập, xơ hóa túy.

Thiếu dinh dưỡng - vitamin B12, folat (đặc biệt là rượu).

Nhiễm khuẩn - lao, thương hàn, bệnh Brucella, tularemia, sối, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, sốt rét, viêm gan virus, leishmania.

##### Phá hủy ở ngoại biên

Kháng thể kháng bạch cầu trung tính v/v hay phá hủy ở lách.

Bệnh tự miễn - hội chứng Felty.

Thuốc - aminopyrin, alpha-methyldopa, phenylbutazone, thuốc lợi tiểu thủy ngân, phenothiazin.

##### Tiêu thụ ở ngoại biên

Nhiễm vi khuẩn nặng

Thâm tích máu

Shunt tim-phổi.

Ở trẻ mới đẻ, tình trạng giảm bạch cầu trung tính nặng có thể gặp trong nhiễm khuẩn hay virus cấp và do dự trữ tủy xương nghèo. Có nhiều thể giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh, như hội chứng Kostmann (dưới 100 bạch cầu trung tính trong  $1\text{ mm}^3$ ), thường tử vong; giảm bạch cầu trung tính mạn tính vô căn lành tính hơn (300 đến 1500 bạch cầu trung tính trong  $1\text{ mm}^3$ ); hội chứng giảm sản sụn-tóc; hội chứng Shwachman phối hợp với suy tụy; giảm bạch cầu trung tính phối hợp với thiếu hụt miễn dịch (không có gammaglobulin miễn liên quan với nhiễm sắc thể X, mất điều hòa gian mạch, thiếu hụt IgA). Giảm bạch cầu trung tính chủ yếu, di truyền triết nhiễm sắc thể thường có thể gặp ở trẻ nhỏ. Giảm bạch cầu trung tính còn có thể do một số yếu tố về phía người mẹ như truyền IgG qua rau kháng trực tiếp các kháng nguyên của bạch cầu trung tính bào thai, và do thuốc (như thiazid) người mẹ uống trong thời gian có thai.

Trong hội chứng Felty (tam chủng viêm khớp dạng thấp, lách to, và giảm bạch cầu trung tính) thấy có globulin miễn dịch (IgG) trực tiếp với bạch cầu trung tính (Chương 263). Bệnh nhân bị hội chứng Felty có đáp ứng với cắt bỏ lách, sau khi cắt bỏ lách số lượng bạch cầu trung tính tăng. IgG gắn với bạch cầu hạt giảm, người ta cho rằng cắt bỏ lách có hiệu quả làm giảm kháng thể kháng bạch cầu trung tính. Những thuốc làm giảm bạch cầu trung tính là do tăng phô huy bạch cầu hay do kim băm bạch cầu, do tác động của kháng thể huyết thanh với thuốc (kháng nguyên) đã bị hấp thụ trong bạch cầu trung tính. Thuốc gây giảm bạch cầu còn do cơ chế có học biến hóa tiềm tàng của độc tố, dù sau đó giảm bạch cầu trung tính có thể xảy ra trong vòng nhiều giờ.

**Tăng bạch cầu trung tính** Tăng bạch cầu trung tính là hậu quả của sự tăng sinh, tăng giải phóng tủy hay khuynh tài bám vào rìa (bảng 56-2).

Tăng sinh bạch cầu trung tính thường do viêm nhiễm hay nhiễm khuẩn mạn tính và một số bệnh tăng sinh tủy. Giải phóng nhiều epinephrin, cũng như luyện tập mạnh, kích thích, hay stress sẽ khử đam dinh của bạch cầu trung tính, số lượng bạch cầu trung tính tăng gấp đôi. Bạch cầu tăng từ 10.000 đến 25.000 trong  $1\text{ mm}^3$  xảy ra do nhiễm khuẩn, viêm nhiễm cấp, tăng giải phóng từ khu vực bám rìa và từ tủy xương. Tăng bạch cầu trung tính từ

30.000 đến 50.000 trong 1 mm<sup>3</sup> kéo dài, hay tăng nhiều hơn, gọi là *phản ứng dạng bạch cầu*, phân biệt với bệnh bạch cầu. Trong phản ứng dạng bạch cầu, bạch cầu trung tính ở tuần hoàn thường là bạch cầu trưởng thành.

**Bảng 56-2. Nguyễn nhân tăng bạch cầu trung tính**

#### Tăng sinh

Không rõ nguyên nhân:

Cảm ứng thuốc - corticoid

Nhiễm khuẩn - vi khuẩn, nấm, đôi khi do virus. Viêm - rắn thường do nhiệt, hoại tử tổ chức, nhồi máu cơ tim và phổi, bệnh tăng mẫn cảm, bệnh collagen mạch.

Bệnh tăng sinh tủy - bạch cầu thể tủy, di sản tủy, bệnh tăng hồng cầu vô căn

#### Tăng chuyển động ứa

Corticoid

Nhiễm khuẩn cấp

#### Viêm nhiễm

##### *Khuỷết tật bẩm sinh rìa* (Defective margination)

Do thuốc - epinephrin, corticoid, thuốc chống viêm không phải corticoid.

Stress, kích thích, uyển tập mạnh

Thiếu hụt thụ thể C3b bạch cầu

Thiếu một vài hoạt động

#### BẤT THƯỜNG VỀ CHỨC NĂNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

Những thiếc hụt bẩm sinh và bất thường mắc phải về chức năng thực bào được mô tả trong bảng 56-3. Những bệnh được quan tâm nhiều nhất là những bệnh thiếu hụt chức năng định, hóa ứng động, và hoạt động diệt vi sinh vật. Hình ảnh khác biệt về tổn thương di truyền được nêu trong bảng 56-4, một số sẽ bàn tới trong phần dưới đây.

**Thiếu hụt thụ thể C3b (CR3)** Những bệnh nhân mà tính dinh của thực bào bất thường bẩm sinh (lèp nhiễm sắc thể thường) là do thiếu thụ thể mảng ở huyết tương đối với phân đoạn bổ thể thứ ba gọi là C3b (còn gọi là CR3). Về lâm sàng, hầu

hết bệnh nhân này có hội chứng nhiễm vi khuẩn và nấm tái diễn, bệnh quanh răng nặng, tăng bạch cầu kéo dài (15.000 đến 20.000 trung tính trong 1 mm<sup>3</sup>), và thường có tiền sử rụng rốn muộn. Bạch cầu trung tính (và bạch cầu đơn nhân to) ở những bệnh nhân này dính, tan rộng ra, tích tụ và hòa ứng động yếu kém.

#### Hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (Job)

Trong hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (hội chứng Job) tình hóa ứng động của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to bất thường. Bệnh nhân thường bị nhiễm tụ cầu vàng tái phát (Chương 84), thường có bộ mặt thô, áp xe "lạnh" ở da, viêm da, tăng nhiều IgE huyết tương, trong đó tăng nhiều IgE kháng tự cầu, còn IgA kháng tự cầu thấp hay không có, tăng bạch cầu ur eosin và phi, chức năng tế bào lympho T-ức chế. Từ nhiều năm nay, người ta cho rằng, các áp xe lạnh là phản ánh hiện tượng hóa ứng động suy yếu, do quá ít thực bào tái chém, song có lẽ thử phát do một yếu tố của tế bào lympho ức chế hóa ứng động. Rõ ràng là hiện tượng khuỷết tật hóa ứng động ở những bệnh nhân này khác nhau, song cơ sở cơ bản của sự suy yếu khả năng phòng vệ thì phức tạp, chưa giải thích đầy đủ.

**Thiếu hụt myeloperoxidaza** Khuyết tật ở bạch cầu trung tính phổ biến là thiếu hụt myeloperoxidaza, do là khuyết tật di truyền lèp ở nhiễm sắc thể thường, tần số khoảng 1 trong 200 người. Thiếu hụt myeloperoxidaza đơn thuần thường không phối hợp với tình trạng tổn hại sức đề kháng nặng, vì các hệ phòng vệ khác như peroxid hydrogen sẽ sinh sản nhanh lên. Tuy nhiên, nếu có khuyết tật khả năng phòng vệ của vật chủ khác, như bị bệnh đái tháo đường không được kiểm soát tốt, kèm theo có thiếu hụt myeloperoxidaza chẳng hạn, thì khả năng phòng vệ của vật chủ hình như bị suy giảm rõ rệt. Thiếu hụt myeloperoxidaza mắc phải xảy ra trong bệnh bạch cầu thể tủy bào đơn nhân to và bệnh bạch cầu thể nguyên tủy bào. Trong bệnh bạch cầu cấp thể tủy, nhuộm máu hồng, phát hiện thấy các hạt to bất thường, gọi là thể Auer.

#### Hội chứng Chédiak - Higashi (CHS)

CHS là

Bảng 56-3. Các thể loạn chức năng bạch cầu trung tính

Chức năng	Cảm ứng thuốc	Bệnh mộc phai	Rối loạn bạch cầu
Dính - Kết tụ	Aspirin, enclchin, rioga, corticosteroid, ibuprofen, piroxicam	Số sinh, thẩm thấu màng	Thiếu hụt thụ thể CD36
Bíp/bóng		Bệnh bạch cầu, số sinh, bíp/thoái dương, bạch cầu trung tính không trưởng thành	Hội chứng tăng IgE-nhiễm khuẩn tự phát (Job), hội chứng Chediak-Higashi, thiếu hụt đặc hiệu.
Hóa tăng đông-Hoa đông đông	Corticosteroid (liều cao), curanotin, cyclohexim (tác dụng yếu), phenylbutazone, naproxen, indometacin	Tồn thương do nhẹ, bệnh ác tính, thiếu dinh dưỡng, bệnh quanh răng, số sinh, lupus ban đỏ hổ thường, viêm khớp dạng thấp, đái tháo đường, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm virus influenza, herpes, viêm da đầu chí - viêm ruột, hội chứng Down, thiếu alpha, Monocytes, thiếu hụt mucus dịch kết hợp niering, hội chứng Westcott - Aldrich ~	Hội chứng Chediak-Higashi, thiếu hụt hạt đặc hiệu, bệnh u hạt mầm tinh
Hợp đồng diệt vi sinh vật	Clochelin, cyclophosphamide, cimetonomid (liều cao)	Bệnh bạch cầu, thiếu máu, bít sán úy, mót sói, giảm bạch cầu trung tính, thiếu neutrin, tổn thương do nhiễm, nhiễm khuẩn huyết, số sinh, đái tháo đường, thiếu dinh dưỡng	

Bảng 56-4. Đặc điểm của các hội chứng hoan孪n năng thực bào bẩm sinh

Bệnh	Khuyết tật	Biểu hiện lâm sàng
Thiếu thụ thể C3H	Dinh, kết tinh, lân rồng, hoa ứng động, phản ứng dạng dịch chua	Rung rít chậm, phổi ống viêm yếu, nhiễm vi khuẩn, viêm hòi, bệnh quanh răng.
Hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (Job)	Khuyết tật hóa ứng động, IgE rất cao, IgE không tự chủ vòng cao, IgA không tự chủ vòng giảm	Hữu hết bệnh nhân có bộ mặt "hở", áp xe "lợn" ở đùi, nhiễm tụ cầu vàng hay <i>Enterococcus faecalis</i> ở đường hô hấp trên, phổi, xương tái phát; ống hạch chủ và conin vữa phai, nấm candida ở da - niêm mạc
Thiếu hụt myeloperoxidaza	Không có myeloperoxidaza	Ít, trừ phi có khuyết tật khác, có thể có nhiễm <i>Candida Albicans</i> hay nấm khác
Hội chứng Chediak-Higashi	1. Hạt thể tiêu hóa không hòa giải hạch chủ trung tính, mồi hắt, hoạt động sống vi sinh vật, tên lửa O2 dư thừa, sinh sản H2O2	Nhiễm khuẩn mủ tái phát, đặc biệt với tụ chua vàng, nhiều bệnh nhân bị bệnh giang qymphlo ở tuổi thành niên; bệnh quanh răng, teeth ương, khu trú ở da mẫn, rong giật nhiễm cầu, bệnh thần kinh ngoại biên tiến triển.
Thiếu hụt đặc hiệu	Không có hạt đặc hiệu, hoa ứng đồng, giảm hoặc dừng diệt vi khuẩn	Nhiễm vi khuẩn ở da, tai và phổi tái phát, viêm niêm mạc.
Bệnh u hạt mạn tính	Không sản sinh H2O2 ở hạch chủ trung tính và hạch chủ diêm nhanh, không tái tạo quá trình ngừng viêm	Nhiễm vi sinh vật catulus (+) tiếng ô chát, tĩnh phổi, gan, spleen, chủ nhiễm tụ cầu, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> thường khởi mồi cây vi sinh vật; viêm nhiễm với 2 loại名列: mưng mỉng và hạch bạch cầu U hật có thể làm tắc đường da dày-neck, đường tiểu niệu - sinh dục, viêm lòi, loét kiệu bệnh apipter.

một bệnh hiếm gặp, di truyền lèp nhiễm sắc thể thường, biểu hiện làm sảng bằng nhiễm khuẩn làm mủ tái phát (Chương 84), bệnh quanh răng, bạch tạng khu trú ở vùng da mắt, rung giật nhân chủ, và bệnh thần kinh ngoại biên tiến triển. Khoảng 50% số bệnh nhân phát triển (nhanh) qua giai đoạn bệnh u lympho ở tuổi trưởng thành. Các bạch cầu trung tính và tất cả các tế bào có chứa thể tiêu bào ở bệnh nhân bị CHS có đặc điểm là có những hạt to. Các bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to ở CHS bị suy giảm tính hóa ứng động và khả năng diệt vi khuẩn, do sự gần hạt thể tiêu bào với thể thực bào chậm.

**Bệnh u hạt mạn tính** Bệnh u hạt mạn tính đại diện cho một nhóm bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa oxy hóa của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to. Mặc dù bệnh u hạt mạn tính rất hiếm, khoảng 1 trong 1 triệu người, song đó là một diễn hình về khuyết tật chuyển hóa oxy hóa ở bạch cầu trung tính. Hầu hết bệnh u hạt mạn tính là bệnh di truyền lèp liên quan với nhiễm sắc thể X; 15% số bệnh nhân là bệnh di truyền lèp nhiễm sắc thể thường, và có một gia đình được thông báo là di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Sự sản sinh hydrogen peroxid trong bạch cầu bệnh nhân bị u hạt mạn tính giảm. Các khuyết tật ở bất cứ khâu nào trong shunt hexose-monophosphat trong bạch cầu hay ở hệ thống enzym NADPH oxidase đều có thể dẫn đến bệnh cảnh làm sảng. Bệnh nhân bị bệnh u hạt mạn tính dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn các vi khuẩn có men catalaza dương tính (vi sinh vật phá hủy hydrogen peroxid). Bệnh nhân tăng nguy cơ nhiễm khuẩn với ty cầu vàng, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Chromobacterium violaceum*, *Nocardia*, và một số nấm (*Aspergillus* và *Candida albicans*) (Chương 84). Bệnh nhân bị mắc các vi sinh vật catalaza âm tính như *Streptococcus pneumoniae*. Khi bệnh nhân u hạt mạn tính bị nhiễm khuẩn, phản ứng viêm thường lạm rộng, bạch huyết thường hóa mủ mặc dù đã dùng kháng sinh thích hợp. Thường có loét aphter, viêm lợi, viêm mũi mạn tính. U hạt có thể gây tắc nghẽn đường dạ dày-ruột và tiết niệu-sinh dục. Phản ứng viêm quá mức phản ánh sự hồi phục viêm bất thường do

suy yếu chất hóa hấp dẫn và các kháng nguyên gây tích tụ bạch cầu trung tính kéo dài. Khả năng diệt vi sinh vật trong tế bào bởi thực bào bị suy giảm có thể gây phản ứng miễn dịch trung gian tế bào kéo dài và hình thành u hạt. Cần chỉ định ngoài khoa để điều lưu các ổ áp xe ở phổi, gan và xương.

## THỰC BÀO ĐƠN NHÂN

Hiệ thực bào đơn nhân bao gồm các nguyên bạch cầu đơn nhân, tiền bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu đơn nhân to với cấu trúc đại thực bào tổ chức tiền thân từ hệ vòm nội mô. Đại thực bào là các thực bào có đời sống dài, có nhiều chức năng của bạch cầu trung tính. Đại thực bào là các tế bào chi tiết quan trọng, thông qua các thụ thể và sản phẩm tiết, đại thực bào tham gia vào nhiều phức hợp miễn dịch và các quá trình viêm không có bạch cầu trung tính tham gia. Bạch cầu đơn nhân to rời khỏi tuần hoàn bằng hiệ tương tự mạch chậm hơn bạch cầu trung tính, và nửa đời sống ở máu là 12 đến 24 giờ.

Sau khi từ máu vào các mô bạch cầu đơn nhân to sẽ bị biến hóa thành đại thực bào với chức năng đặc hiệu phù hợp với các vị trí giải phẫu. Tất cả các đại thực bào phế nang, tế bào Kupffer ở gan, đại thực bào ở lách, đại thực bào màng bụng, đại thực bào tuy xương, đại thực bào bạch cầu, vi tế bào thần kinh dệm ở não, đại thực bào dưới gai, đều có chức năng đặc hiệu. Các sản phẩm chế tiết của đại thực bào bao gồm lysozym, proteaza trung tính, acid hydrolaza, arginaza, các cấu thành bô thể, các enzym (plasmin, α2-globulin to), các protein giàn (transferrin), fibronectin, transcobalamin II, nucleosid và interleukin 1 (pyrogen: chất gây sốt). Interleukin 1 (xem Chương 9) có nhiều chức năng quan trọng, bao gồm kích thích vùng dưới đồi gây sốt ban đầu, huy động bạch cầu từ tuy xương, cũng như hoạt hóa tế bào lympho và bạch cầu trung tính. Những sản phẩm tiết khác của đại thực bào bao gồm các sản phẩm chuyển hóa phản ứng oxy, lipid hoạt hóa sinh học (sản phẩm chuyển hóa arachidonat, các yếu tố hoạt hóa tiểu cầu), chất hóa hấp dẫn của bạch cầu trung tính, các yếu tố điều hòa tổng hợp protein bởi các tế bào khác, yếu tố kích thích tập

doàn này, yếu tố kích thích nguyên bào sơ và tăng sinh vi mạch, cũng như các yếu tố ức chế sự nhân đôi của tế bào lympho, tế bào u, virus và một số vi khuẩn (*Listeria* sinh bạch cầu đơn nhân to). Đại thực bào là các tế bào chủ yếu thực hiện việc loại trừ các vi sinh vật trong tế bào. Khả năng hợp nhất thành những tế bào khổng lồ bên trong các u hạt khi đáp ứng với kích thích viêm là rất quan trọng để loại trừ các vi sinh vật trong tế bào, dưới sự kiểm soát của  $\gamma$ -interferon.

Các đại thực bào đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch (xem Chương 62). Các đại thực bào chuyển các kháng nguyên tới tế bào lympho, các sản phẩm chết của đại thực bào điều hòa chức năng tế bào lympho, các đại thực bào còn tham gia vào hiện tượng tự miễn bằng cách loại bỏ các phản ứng miễn dịch và các chất hoạt hóa miễn dịch ra khỏi tuần hoàn. Ngoài ra, đại thực bào còn có vai trò hàn gắn vết thương, loại bỏ các tế bào già và trong việc phát triển bệnh vữa động mạch.

#### RỐI LOẠN HỆ THỰC BÀO ĐƠN NHÂN

Nhiều rối loạn của bạch cầu trung tính ánh hoàng tái thực bào bạch cầu đơn nhân to. Những thuốc làm ức chế sự sinh sản bạch cầu trung tính ở tủy xương, cũng làm giảm bạch cầu đơn nhân to. Giảm bạch cầu đơn nhân to tạm thời có thể xảy ra sau stress hay sau khi dùng corticosteroid. Tăng bạch cầu đơn nhân to thường phối hợp với một số nhiễm khuẩn như lao, bệnh brucella, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn bán cấp, sốt Núi Rocky và sốt rét. Tăng bạch cầu đơn nhân to cũng gặp trong bệnh Kala azar, bệnh ác tính, bệnh bạch cầu, hội chứng tăng sinh tủy, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu trung tính và căn mạn tính, bệnh u hạt như bệnh sarcoid, viêm doen ruột non và vài bệnh collagen ở mạch. Các bệnh nhân bị thiếu hụt thụ thể C3bi ở bạch cầu trung tính, hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (hội chứng Job); hội chứng Chédiak - Higashi và bệnh u hạt mạn tính đều có khuyết tật ở hệ thống thực bào đơn nhân to cả.

Một số nhiễm virus cũng làm suy giảm chức năng thực bào đơn nhân to. Thị dụ, nhiễm virus influenza

thường có bất thường hóa ứng động của bạch cầu đơn nhân to. Sự bất thường hóa ứng động bạch cầu đơn nhân to và thanh thải hồng cầu có phủ IgG (nói ở dưới) cũng gặp trong hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDA) gây ra bởi virus retro ở người (xem Chương 257). Hình như những khuyết tật ở hệ thực bào đơn nhân to trong suy giảm miễn dịch mắc phải làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn do các vi sinh vật trong tế bào như *Pseudocystic carinii* và *Mycobacterium avium* nội tế bào. Lympho-T sản sinh ra một yếu tố, có thể thiếu hụt trong hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, gây ức chế thụ thể Fc và thực bào do thực bào đơn nhân. Trong một số bệnh khác, như u lympho tế bào T người ta cũng cho rằng sự giải phóng thừa yếu tố tế bào T khiến đại thực bào lách thực bào hồng cầu.

Những khuyết tật đặc hiệu của thực bào đơn nhân cũng được mô tả trong một số bệnh tự miễn. Sự loại bỏ hồng cầu tự thân phủ IgG có gắn phragmata, qua thụ thể Fc của đại thực bào ở lách, bị rối loạn sâu sắc trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống hoạt động. Các bệnh nhân tự miễn khác cũng có đặc điểm là làm lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các mao, như trong hội chứng Sjögren, chứng crioglobulin huyết hồn sanguis, viêm da dạng herpes, xơ hóa liên tiếp tiến triển慢性, và có khuyết tật chức năng thụ thể Fc đặc hiệu ở chức năng thanh thải hồng cầu phủ IgG (xem Chương 261). Về làm sảng, những người kiều dơi bị truyền bệnh thường, thường phối hợp với bệnh tự miễn (như kiều HLA-B27/DRw3), cũng có nguy cơ khuyết tật hoặc tính chất năng đặc hiệu của thụ thể Fc cao, nên có thể nghĩ rằng, chính khuyết tật kiều này khiến có thể có kiều dơi truyền trên để bị bệnh phức hợp miễn dịch.

#### BẠCH CẦU UREA EOSIN

Bạch cầu urea eosin và bạch cầu trung tính có hình thái tương tự, có nhiều cầu thành thể tiêu bào, đáp ứng hóa ứng động, khả năng thực bào và chuyển hóa oxy hóa. Tuy nhiên, có nhiều khác biệt giữa hai loại tế bào, và ta còn biết ít về chức năng tự nhiên của bạch cầu urea eosin. Dòng sống của bạch cầu urea eosin dài hơn bạch cầu trung tính không giống bạch cầu trung tính, bạch cầu urea eosin có thể trở lại hệ tuần hoàn. Trong hầu hết các trường hợp nhiễm

khuẩn, bạch cầu ua eosin không xuất hiện và không có chức năng quan trọng gì cả. Song, trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng sán nhảy, như giun móc, bệnh sán máng, bệnh giun lươn, bệnh giun toxocara, bệnh giun xoắn, giun chỉ, bệnh lúi trùng sán Echinococcus, và bệnh lúi trùng sán dây, thì bạch cầu ua eosin hình như đóng vai trò trung tâm trong đáp ứng của vật chủ. Bạch cầu ua eosin còn thấy kết hợp với hen phế quản, phản ứng dị ứng da, và các tình trạng quá mẫn khác.

Các hạt của bạch cầu ua eosin bắt màu đỏ đặc biệt (nhuộm Wright) chứa nhiều thành phần đồng nhất. Điểm đặc điểm của hạt bạch cầu ua eosin là lõi tinh thể protein giàu arginin (protein có số chì yếu) có hoạt tính của histaminase, quan trọng trong đáp ứng chống ký sinh trùng của vật chủ. Các hạt của bạch cầu ua eosin còn chứa peroxidaza; peroxidaza này xúc tác oxy hóa nhiều chất nhô hydrogen peroxid và tạo điều kiện để diệt các vi sinh vật. Peroxidaza của bạch cầu ua eosin với sự có mặt của hydrogen peroxid và halid, khởi động sự chế tiết của đường bào *in vitro*, do đó góp phần vào phản ứng viêm. Các chất khác thấy trong bạch cầu ua eosin, trong đó có protein cation, một số protein cation gắn với heparin, làm giảm hoạt tính chống đông của heparin. Bảo tàng của bạch cầu ua eosin có chứa protein tinh thể Charcot - Leyden, một tinh thể có hai hình tháp sáu cạnh được mô tả đầu tiên trong bệnh bạch cầu và trong đờm bệnh nhân hen, là một lysophospholipata làm hạn chế độc tính của một số lysophospholipid.

Bạch cầu ua eosin còn chứa độc tố thần kinh, vì ở những bệnh nhân có hội chứng tăng bạch cầu ua eosin và tăng bạch cầu ua eosin ở nước nào tuy thấy có những bất thường về thần kinh, nên độc tố thần kinh từ bạch cầu ua eosin có vai trò quan trọng trong bệnh của hệ thần kinh trung ương.

Có nhiều yếu tố làm tăng chức năng bạch cầu ua eosin trong đáp ứng của vật chủ. Thị dụ, sự kích thích bạch cầu ua eosin của tế bào T làm tăng khả năng diệt ký sinh trùng của bạch cầu ua eosin. Yếu tố hòa ứng động của phản ứng phản vệ của bạch cầu ua eosin (ECFa) dẫn chất từ đường bào, làm tăng số lượng tinh thể của bỗng bạch cầu ua eosin và tăng khả năng diệt ký sinh trùng của bạch cầu ua eosin. Ngoài ra, các yếu tố kích thích dòng bạch

cầu ua eosin sản sinh từ đại thực bào không những chỉ làm tăng sản bạch cầu ua eosin ở tủy xương, mà còn hoạt hóa bạch cầu ua eosin diệt ký sinh trùng nữa.

**TĂNG BẠCH CẦU UA EOSIN** Bạch cầu ua eosin trên 500 trong 1 mm<sup>3</sup> thường thấy trong nhiễm ký sinh trùng. Nguyên nhân phổ biến gây tăng bạch cầu ua eosin có thể còn do phản ứng dị ứng do thuốc như iod, aspirin và sulfonamid. Tăng bạch cầu ua eosin còn gặp trong dị ứng như sốt mủn hē, hen và cảm. Tăng bạch cầu ua eosin còn thấy trong bệnh collagen mạch máu (như viêm khớp dạng thấp, viêm mạc bạch cầu ua eosin, viêm họng dị ứng, và bệnh u hạt), các bệnh ác tính (như bệnh Hodgkin, u xâm dạng nấm) cũng như trong hội chứng (Job) tăng globulin miễn dịch E-nhiễm khuẩn tái phát và bệnh u hạch mạn tính; có thể tăng bạch cầu ua eosin trong các bệnh này còn chưa biết rõ. Bạch cầu ua eosin tăng rất cao trong hội chứng Lecler, bệnh bạch cầu ua eosin, cũng như trong hội chứng tăng bạch cầu ua eosin vô căn (50.000 đến 100.000 bạch cầu ua eosin trong 1 mm<sup>3</sup>).

Hội chứng tăng bạch cầu ua eosin vô căn bao gồm một nhóm rối loạn bệnh khác nhau, có đặc điểm tăng bạch cầu ua eosin kéo dài không rõ nguyên nhân, kèm theo có loạn chức năng nhiều bộ phận, như tim, hệ thống thần kinh trung ương, thận, phổi, đường dạ dày-ruột và da. Tủy xương cũng có bất thường ở tất cả các bệnh nhân, nhưng biến chứng nặng nhất là biến chứng tim và hệ thống thần kinh trung ương. Bạch cầu ua eosin thấy trong mô liên thương, nên người ta cho rằng nguyên nhân gây tổn thương tổ chức là do tích lũy tại chỗ các protein độc của bạch cầu ua eosin, cũng như protein cation của bạch cầu ua eosin và protein cơ bản chính của bạch cầu ua eosin. Các thay đổi bệnh lý ở tim dẫn đến huyết khối, gây hụt quí và hóa mảng trong tim và bệnh thất bộp mảng trong tim và cơ tim. Những thay đổi bệnh lý tương tự góp phần làm tổn thương mô của các cơ quan khác. Mặc dù có chế tăng bạch cầu ua eosin chưa biết rõ, nhưng hóa trị liệu với corticosteroid thường tạo ra các đợt lui bệnh. Ở những bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid, dùng chất độc tế bào, như hydroxyure, có kết quả làm giảm bạch cầu ua eosin ở mức ngoại biên và tiền lượng được cải thiện rõ rệt tối hơn. Các biến

pháp tấn công bằng thuốc và ngoại khoa cũng đã được sử dụng để xử lý các biến chứng tim mạch.

**GIẢM BẠCH CẦU UA EOSIN** Giảm bạch cầu ua eosin xảy ra khi có stress, như nhiễm vi khuẩn cấp, và sau khi dùng corticosteroid. Cơ chế giảm bạch cầu ua eosin trong nhiễm vi khuẩn cấp không biết rõ, song phụ thuộc vào corticosteroid nội sinh, là vì giảm bạch cầu ua eosin xảy ra sau khi cắt bỏ thượng thận ở động vật. Người ta không biết ảnh hưởng xấu của giảm bạch cầu ua eosin.

## CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ LOAN CHỨC NĂNG THỰC BÀO

Việc chẩn đoán rối loạn thực bào là xuất phát từ sự đánh giá lâm sàng. Giảm bạch cầu trung tính suy giảm chức năng bạch cầu trung tính thường phối hợp với suy giảm phản ứng viêm. Loét kiệu aphter ở niêm mạc (loét nám không có mủ) thường không phổ biến. Biểu hiện viêm lợi và bệnh quanh răng thường gặp ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân có rối loạn thực bào thường bị nhiễm vi khuẩn hay nấm tái phát và nặng, khó điều trị. Bệnh nhân bị rối loạn thực bào bẩm sinh có thể bị nhiễm khuẩn ít ngày trong những ngày đầu sau đẻ. Trong một số trường hợp tần số nhiễm khuẩn cũng thay đổi, bệnh nhân có thể không bị nhiễm khuẩn nặng trong nhiều tháng, thậm chí trong nhiều năm. Người lớn trên 30 tuổi ít thấy rối loạn thực bào bẩm sinh; vì bệnh nhân bị loạn chức năng thực bào bẩm sinh thường chết sớm. Tuy nhiên, những năm gần đây, bằng các biện pháp điều trị tích cực, tỷ lệ người lớn bị bệnh này tăng lên. Phổ biến là nhiễm khuẩn da, tai, đường hô hấp dưới và xương. Hiếm thấy nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não.

Xét nghiệm ban đầu là đếm và phân loại bạch cầu, xét nghiệm tủy xương tiếp theo sẽ đánh giá độ trữ tủy xương (thử nghiệm steroid), khởi tế bào tuân hoàn bám định (nghiệm pháp epinephrin) và khả năng bám định (thử nghiệm nội đục tố). Đánh giá phản ứng viêm bằng nghiệm pháp của số ô da của Rebuck, khả năng tích tụ của bạch cầu ở phần da nóng đã cơ sết, được đánh giá qua số bạch cầu định vào lam kính pha trên da. Độ thanh thai hồng cầu phủ IgG in vivo được đánh giá bằng cách theo dõi thực bào đơn nhân (hệ thống vòng nội mô). Các

nghiệm pháp in vivo về sự kết tụ của thực bào, độ dinh, hóa ứng động, thực bào, mất hạt và hoạt động diệt vi sinh vật (đối với tụ cầu vàng), sẽ đánh giá chính xác những tổn thương tế bào và thể dịch, những đặc điểm tổn thương ở mức độ phân tử. Những thiếu hụt về chuyển hóa oxy hóa được sàng lọc bằng nghiệm pháp xanh nitro-tetrazolium (NBT), dựa trên cơ sở sự sản sinh của chuyển hóa oxy hóa làm mất màu vàng, NBT hòa tan thành formazan xanh-den, không hòa tan, kết tủa bền trong tế bào, có thể nhìn thấy khi soi kính hiển vi. Đặc điểm chuyển hóa oxy hóa của bạch cầu trung tính còn xác định được bằng cách nghiên cứu sự sản sinh ra superoxit và hydrogen peroxid.

Điều quan trọng nhất của việc điều trị bệnh nhân là phải xác định bệnh nhân thường có đáp ứng viêm chậm. Do đó, biểu hiện lâm sàng có thể không đáng kể, mặc dù nhiễm khuẩn nặng, và ở một số người bệnh phải luôn luôn nghỉ ngơi có nhu cầu khuẩn bất thường. Ngay khi có dấu hiệu sớm của nhiễm khuẩn đã phải khẩn trương sử dụng kháng sinh mạnh và dần lưu các ống xé. Kháng sinh cần cho dài ngày, truyền bạch cầu (giàu bạch cầu trung tính) hàng ngày cho trường hợp nhiễm khuẩn nặng để dọa tinh mạng, có thể có hiệu quả, mặc dầu biện pháp này còn tranh cãi. Ở bệnh nhân có bệnh u hat mạn tính, dùng kháng sinh dự phòng (trimethoprim - sulfamethoxazole) sẽ làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn nặng. Về sinh nghiệm khác đường uống làm giảm bệnh nhưng không loại trừ được viêm lợi, bệnh quanh răng, loét kiệu aphter; đánh răng bằng kem hydrogen peroxid-bicarbonat natri có tác dụng tốt ở một số bệnh nhân. Ketoconazol có tác dụng tốt với nấm candida ở niêm mạc da ở bệnh nhân bị hội chứng (Job) tăng глобulin miễn dịch E-nhóm khuẩn tái phát. Điều trị bằng androgen, glucocorticoid, lithium và các chế miens dịch để tái sinh tủy cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính do giảm sinh. Ghép tủy xương, trên lý thuyết có thể chữa được một số khuyết tật thực bào bẩm sinh (xem Chương 291). Tuy nhiên, biến chứng do ghép tủy xương của nhiều, và nâng chăm sóc nội khoa tích cực, nhiều bệnh nhân rối loạn thực bào vẫn có thể sống được nhiều năm mà không bị bệnh nhiễm khuẩn đe dọa tinh mạng.

## PHẦN HAI

# CÁC NGHIÊN CỨU SINH HỌC TRONG TIẾP CẬN Y HỌC LÂM SÀNG

### Mục 1. Di truyền học và bệnh ở người

#### 57. CÁC KHÍA CẠNH DI TRUYỀN HỌC CỦA BỆNH

##### NHỮNG NGUYÊN LÝ DI TRUYỀN HỌC

Hơn một phần năm số protein (va từ đó là số gen) ở mỗi con người tồn tại dưới một hình thái khác cái có ở trong đa số quần thể. Tình biến thiên gen đặc biệt ấy, hay là tính đa dạng, trong những người "bình thường" giải thích cho phần lớn những biến thiên bình thường các đặc tính cơ thể như chiều cao, trí thông minh và áp huyết. Những khác biệt về gen học ấy cũng quyết định khả năng của mỗi cá thể đối phó với những thử thách môi trường, kể cả những cái gây nên bệnh tật. Mọi bệnh tật ở người đều có thể được coi như là kết quả của sự tương tác giữa cấu tạo gen đặc đáo của cá thể với môi trường. Trong một số bệnh, thành phần gen mạnh đến mức nó tự biểu hiện một cách có thể đoán trước được mà không cần có một thử thách ngoại môi đặc biệt nào. Những bệnh như vậy được gọi là bệnh gen.

##### CƠ SỞ PHẦN TỬ CỦA BIỂU ĐỘ GEN

Mỗi thông tin di truyền được truyền từ bố mẹ sang con cái qua sự di truyền acid deoxyribonucleic

(ADN). ADN là một polymeric thẳng gồm có các bazô purin và pirimidin mà trình tự của chúng cuối cùng quyết định trình tự các acid amin ở trong mỗi protein do cơ thể tạo nên. Bốn тип bazô ADN được sắp xếp thành các nhóm ba chiếc một, mỗi bộ ba ấy là một từ mã, hay là codon, có nghĩa là một acid amin riêng biệt. Một gen biểu lộ toàn bộ trình tự các bazô trong ADN tức trình tự acid amin trong một chuỗi đa peptide dài của một phân tử protein. Thông tin di truyền được mã trong ADN của các nhiễm sắc thể thi trước tiên được sao chép thành bản sao acid ribonucleic (ARN). Trong quá trình sao chép, những nucleotides ribosa tự sắp xếp theo ADN theo quy luật chấp dối bazô. Như adenin của ADN với uridin của ARN, cytosine sắp dối với guanin, thymin với adenin và guanin với cytosin... Những bazô ribosa được nối lại với nhau nhờ men ARN polymeraza. Bản sao ARN thu được sẽ là khuôn để được dịch ra thành chuỗi acid amin trong một protein. Hình 57-1 cho thấy những từ mã bao ADN và ARNm cho mỗi một acid amin trong protein.

Hình 57-2 minh họa một giàn đỡ của sự điều hòa gen qua trình sinh tổng hợp protein ở sinh vật cấp cao, kể cả con người. ADN của phần lớn các gen bị chia thành những vùng mã kin đáo (exon) ngăn cách bởi những vùng không mã (intron) hay những

trình tự xen kẽ). Những vùng mã chứa các bazô đặc trưng cho trình tự các acid amin bên trong chuỗi

đa peptid. Những trình tự xen kẽ gồm những bazô hoạt động.

Hình 57-1. Bộ mã gen

	nucleotid thứ hai											
	A hay U			G hay C			T hay A			C hay G		
A hay	AAA	UUU	Phe	AGAU	CU	Ser	ATA	UAU	Tyr	ACA	UGU	Cys
A hay	AAG	UUC		AGGU	OC		ATG	UAC		ACG	UGC	G
U	AAT	UUA	Leu	AGTU	GA		ATT	UAA	stop	ACT	UGA	Stop
	AAC	UUG		AGGU	CG		ATC	UAG		ACC	UGG	Trp
thứ nhất	GAA		CU	GGAC		CU	GTAC		AU	GCAC		GU
	GAG		CUC	GGGCC			GTG		CAC	GCG		C
	GAT		CUA	GGTCCA			TTCAA		A	GCTCGA		AYA
	GAC		CUG	GCCCG			GTCCAG		G	GCCCGG		chay G
thứ nhì	TAA		AUJ	TGA		ACU	TTAAU		A	TCA		AGU
	TAG		AUC	TGG		ACC	TTGAAAC		Asn	TCG		AGC
	TAT		AUA	TGT		ACA	TTTAAA			TCT		AGA
	TAC		AUG	TGC		ACG	TTCAAG		Lys	TCC		AGG
thứ ba	CAA		GUU	CGAGCU			CTAGAU			CCAGGU		A hay U
	CAG		GUC	CGGCC			CTTGAC			CCGGCC		G hay C
	GAT		GU	CTGCGA			CTTGAA			CCCTGG		T hay A
	CAC		GUG	CGCGCG			CTCGAG			CCCCGG		C hay G

**Chú thích :** Những codon ADN được in bằng chữ đậm, những codon ARN bỏ dấu in bằng chữ in hoa A-adenin, C-cytosin, G-guanin, T-thymin, U-uridin (thay thymin trong ARN). Trong ARN adenin bỏ dấu cho thymin của ADN; uridin bỏ dấu cho adenin của ADN, cytosin bỏ dấu cho guanin và ngược lại. Stop-kết thúc. Các acid amin được viết tắt như sau :

Ala-alanin	Cys-cystein	His-histidin	Met-methionin	Thr-Threonin
Arg-arginin	Gln-glutamin	Ile-isoleucin	Phe-phenylalanin	Trp-tryptophan
Asn-asparagine	Glu-acid glutamic	Leu-leucin	Pro-prolin	Tyr-tyrosin
Asp-acid aspartic	Gly-glycin	Lys-lysin	Ser-serin	Val-valin

Những đoạn đệm giữa những vùng có mã; chúng không được dịch ra thành protein. Sự sao chép ADN tạo nên bản sao trung thành của toàn bộ trình tự gen ; như vậy bản sao ARN chứa những trình tự mã thay đổi và xen kẽ. Bản sao ARN được in ấn trong nhân trước khi chuyển vào bào tàng. Trong quá trình in ấn, các trình tự xen kẽ được chí đi và những vùng mã được nối liền với nhau hình thành một gen liên tục (hình 57-2).

Sau khi được xử lý, chuỗi ARN in lại được gọi là ARN thông tin (ARNm) rời nhân và vào trong bào

tương, ở đó nó kết hợp với ribosom và nhân thể được dùng như khuôn cho việc tổng hợp protein ở ribosom... Mỗi một trong 20 acid amin ở bên trong bào tàng được gắn vào một phân tử đặc hiệu gọi là ARN vận chuyển (ARNt). Mỗi ARNt chứa bộ ba trình tự bazô purin và pyrimadin "bổ sung" cho một codon đặc hiệu trong ARNm. Những phân tử ARNt đã gắn acid amin đó sắp hàng dọc theo phân tử ARNm theo một trật tự chính xác được mã gen quy định. Dưới tác dụng của các men bào tàng (các yếu tố khởi phát, yếu tố kéo dài, và yếu tố kết

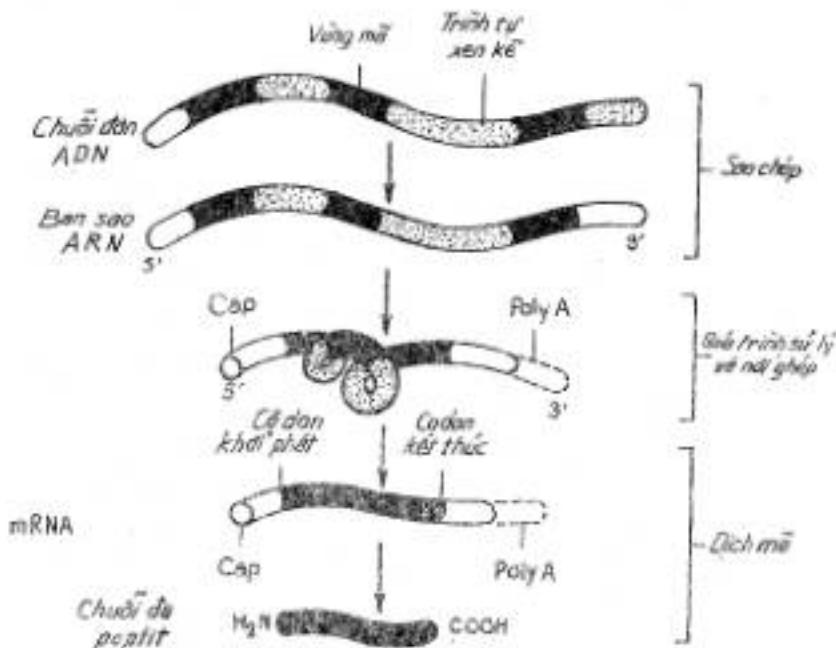
thúc), những cầu nối peptid được hình thành giữa các loại acid amin và protein hoàn tất được giải phóng khỏi ribosom. Các chi tiết về cơ sở phân tử của biểu thức gen xin xem chương 58.

### SỰ DUY TRÌ TÍNH KHÁC BIỆT GEN THÔNG QUA CHUYỂN GIAO VÀ PHÂN LY GEN

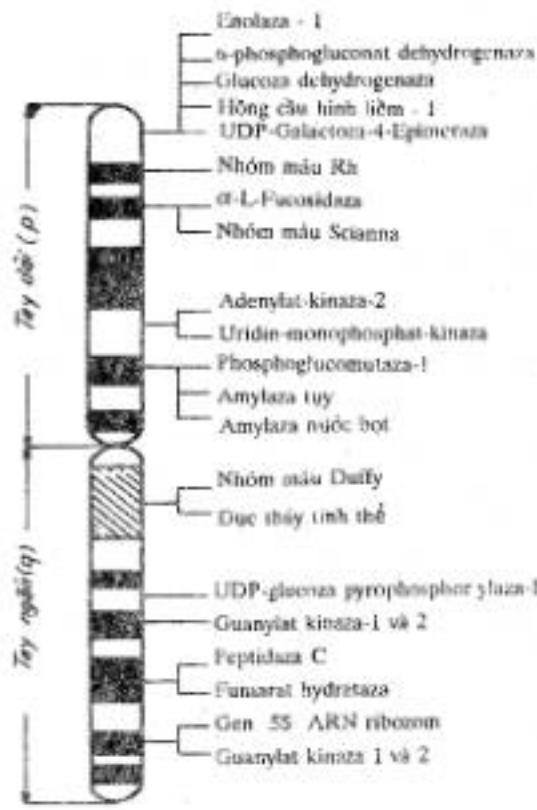
Lượng ADN trong nhân của mỗi tế bào người đã để mã hóa cho hơn 50.000 gen và như vậy đặc trưng cho hơn 50.000 chuỗi đa peptid. Các gen được sắp xếp theo một trình tự tuyến tính và cùng với một số protein histon tạo ra các thể hình que gọi là *thể nhiễm sắc*. Mỗi tế bào có thể chứa 46 thể nhiễm sắc xếp thành 23 đôi, mỗi thành phần của một đôi là từ một bố mẹ ra. Như vậy mỗi cả thể nhận di truyền hai bản sao của mỗi thể nhiễm sắc và từ đó là hai bản sao của mỗi gen. Số khu trú tại thể nhiễm sắc của hai bản sao của mỗi gen được gọi là *cử điểm gen*. Khi một gen chiếm chỗ ở một cử điểm

gen tồn tại dưới hai hay nhiều hình thái khác nhau, thì các hình thái khác đó của gen được coi là *allel*.

Ở người, một gen nào đó bao giờ cũng nằm ở một cử điểm gen định rõ trên một thể nhiễm sắc riêng biệt. Ví dụ, cử điểm gen cho nhóm máu Rh là trên cánh ngắn nhiễm sắc thứ 1 : ở đây có hai gen Rh, một trên thể nhiễm sắc 1 bắt nguồn từ mẹ và gen kia cũng trên thể nhiễm sắc 1 ấy bắt nguồn từ bố. Khi trên cùng một cử điểm gen, hai gen giống hệt nhau thì cả thể ấy là *đồng hợp tử*. Khi hai gen khác nhau (nghĩa là hai allele khác nhau trên cùng một cử điểm) thì cả thể ấy là *dị hợp tử*. Mỗi người bình thường là dị hợp tử ở khoảng 20% cử điểm gen và đồng hợp tử ở 80%. Hình 57-3 cho thấy bản đồ của thể nhiễm sắc 1 ở người, minh họa sự khu trú của một mảng tượng trưng các gen đã xác định được cử điểm trên thể nhiễm sắc ấy.



Hình 57-2. Một biểu đồ sơ giải của sự điều hòa gen trong sinh tổng hợp protein minh họa dòng thông tin gen từ trình tự base của ADN đến bản sao ARN (quá trình sao chép), đến ARNm (quá trình mRNA) đến chuỗi đa peptid của phân tử protein (dịch mã). Dù cho ADN tồn tại dưới hình thức chuỗi kép, chỉ có một trong hai chuỗi ấy được sử dụng như là mẫu để sao chép bản sao ARN. Những đoạn đơn biểu thị những vùng được mã trong ADN, bản sao ARN, ARN và trình tự acid amin trong chuỗi đa peptid; đoạn vắng biểu thị những trình tự xen kẽ trong ADN và bản sao ARN.



**Hình 57-3.** Bản đồ gen của nhiễm sắc thể I ở người, minh họa một mẫu tượng trưng của các gen đã được định khu ở trên nhiễm sắc thể này. Các băng đen biểu thị những vùng gen của thế nhiễm sắc bắt mắt sảng của chất màu huỳnh quang như quinacriu; những băng trắng là những vùng không bắt mắt; những vùng vạch là những vùng thay đổi bởi màu khác nhau (tức hoặc sáng hoặc tối) trong thế nhiễm sắc của những cá thể khác nhau. Mỗi gen được liệt kê ngay trước cái điểm gen bên phải (Những số liệu do V.A. Ne Kusick cung cấp)

Thông tin gen học mang trên các thế nhiễm sắc được truyền sang tế bào con dưới hai nhóm khác nhau về hoàn cảnh. Một xảy ra mỗi khi một tế bào có thể (tức không phải tế bào mầm) phân chia. Quá trình ấy gọi là *giản phân*, truyền những bản sao y hệt của mỗi gen cho mỗi tế bào con, như vậy đã duy trì một cấu tạo gen đồng nhất ở tất cả các tế bào của một cá thể. Nhóm hoàn cảnh khác chiếm ưu thế khi thông tin gen phải truyền từ một cá thể

sang con cái. Quá trình ấy gọi là *phân bào giảm nhiễm*, tạo ra những tế bào mầm (tức là trứng hay tinh trùng) chỉ giữ có một bản sao của mỗi thế nhiễm sắc của cha mẹ, do đó cho phép những kết hợp mới của thế nhiễm sắc xảy ra khi tế bào trứng và tinh trùng hòa đồng trong quá trình thụ tinh.

Trong phân bào giảm nhiễm, 46 thế nhiễm sắc của một tế bào mầm chưa chia, 19 sắp xếp thành 23 cặp ở giữa nhân, mỗi cặp gồm một thế nhiễm sắc từ mẹ và thế nhiễm sắc tương ứng từ bố. Tại một điểm nhất định trong quá trình giảm phân, hai thế nhiễm sắc chung phần ly tách rời ra. Chỉ một của mỗi cặp di về mỗi tế bào con, hay là giao tử thời. Như vậy, phân bào giảm nhiễm tạo nên những giao tử với việc giảm số thế nhiễm sắc từ 46 thành 23, mỗi giao tử đã nhận một thế nhiễm sắc của mỗi một cặp trong 23 cặp. Số sắp xếp các thế nhiễm sắc bên trong mỗi cặp là ngẫu nhiên nên mỗi tế bào mầm nhận một phối hợp khác nhau của những thế nhiễm sắc của mẹ và bố. Trong quá trình thụ tinh, sự hòa đồng trứng và tinh trùng, mỗi cái có 23 thế nhiễm sắc, tạo ra một cá thể có 46 thế nhiễm sắc.

Sự phân chia độc lập những thế nhiễm sắc vào trong giao tử trong quá trình giảm phân tạo ra tính khác biệt lớn lao trong các kiểu gen có thể có trong con cái. Đối với 23 cặp thế nhiễm sắc thì có  $2^{23}$  cách phối hợp khác nhau thế nhiễm sắc có thể xảy ra trong một giao tử, và xác suất một đôi bố mẹ sinh ra hai con với phân bố y hệt nhau của các thế nhiễm sắc là một trên  $2^{23}$  hay một trong 8,4 triệu (giả sử không có sinh đới cũng trứng hay y hệt nhau).

**TÁI TỐ HỢP** Cộng thêm vào tính khác biệt gen ở người là hiện tượng tái tổ hợp gen học. Trong quá trình phân bào giảm nhiễm, khi các thế nhiễm sắc tương đồng cặp đổi thì thường hay hình thành những cầu nối giữa các vùng tương ứng của mọi cặp thế nhiễm sắc. Những cầu nối đó, hay là những *bắc chéo*, là những nối hai thế nhiễm sắc cùng gây ở những điểm y hệt nhau dọc theo chiều dài của chúng và sau đó lại nối lại với nhau nhưng lại hoán đổi đoạn xa của thế nhiễm sắc này với thế nhiễm sắc kia. Quá trình ấy được gọi là *ay bắc chéo*. Mặc dù không xảy ra một thay đổi rõ ràng nào về lượng chất liệu gen học trong sự bắc chéo, song tái tổ hợp gen vẫn xảy ra. Ví dụ, ta hãy xét một thế nhiễm sắc có hai cử điểm A và B nằm ở đầu đối nhau trên cùng thế nhiễm sắc đó. Trên thế nhiễm sắc đặc biệt này cử điểm A có allele hiếm là x, và cử điểm B có allele

hiếm là y. Nếu không có hiện tượng tái tổ hợp thì mỗi đứa con thừa hưởng alen y ở cả điểm B. Nhưng khi tái tổ hợp xảy ra thì cả điểm A với alen x sẽ ở trên thê nhiễm sắc nằm đối mặt với cả điểm B có alen y. Trong trường hợp này, mỗi đứa con đã thừa hưởng alen x tại cả điểm A thi không thể nhận alen y tại cả điểm B được.

Ở người hiện tượng bất chéo xảy ra với tần số cao trong mỗi phân bào giảm nhiễm mà việc tái tổ hợp gen là kết quả có thể xảy ra ở bất kỳ điểm nào trên một thê nhiễm sắc. Trên cùng một thê nhiễm sắc, hai gen cách nhau càng xa thì càng dễ xảy ra sự bất chéo ở khoảng cách giữa chúng. Khi hai gen ở hai cực của thê nhiễm sắc dài, thì xác suất tái tổ hợp lên đến mức những alen riêng của chúng được truyền cho thê hé sau gần như độc lập với nhau, y như hai cù điểm gen ở các thê nhiễm sắc khác nhau. Một khác cù điểm gen nằm sát nhau trên cùng một thê nhiễm sắc thi được gọi là liên kết với nhau cho nên xác suất con cái thừa hưởng cùng tái tổ hợp các alen có trên thê nhiễm sắc bộ mẹ rất lớn.

Có thể thấy nhiều thí dụ về *lỗi kết gen* trên bản đồ của thê nhiễm sắc I người (hình 57-3). Ví dụ, cù điểm cho gen đặc trưng yếu tố Rh nhóm máu và cù điểm cho gen tạo nên một dạng của đặc tính trời trong bệnh hồng cầu hình liềm di truyền ở gần kề nhau trên thê nhiễm sắc đó. Như vậy, nếu một cá nhân có bệnh hồng cầu hình liềm di truyền bệnh ấy cho con thi con thường cũng thừa hưởng alen có tại cù điểm Rh ở trên thê nhiễm sắc ấy. Nếu alen Rh là một alen hiếm xảy ra trong quần thể (như r), thi người ta có thể cho rằng bất cứ người con nào thừa hưởng alen r<sup>+</sup> ở cù điểm Rh thi sẽ thừa hưởng alen bất thường của cù điểm bệnh hồng cầu hình liềm. Một khác, khi một đứa con không biểu lộ alen r<sup>+</sup>, thi thường không có bệnh hồng cầu hình liềm. Khái niệm liên kết không bao hàm một kết hợp giữa một bộ đặc biệt các alen Rh nào đó với tình trạng bệnh lý hồng cầu hình liềm mà là sự kết hợp giữa hai cù điểm gen. Cho nên trong các gia đình khác nhau, alen bất thường hồng cầu hình liềm có thể liên kết với R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> hay bất kỳ alen nào khác của cù điểm Rh, tùy thuộc alen nào nằm ở cù điểm ấy khi xảy ra đột biến hồng cầu hình liềm. Nói một cách khác, cù điểm hồng cầu hình liềm, liên kết với cù điểm Rh ở mọi gia đình, nhưng một alen Rh riêng biệt mà nó liên kết lại thay đổi theo từng gia đình.

**ĐỘT BIẾN** Theo nghĩa rộng thi *đột biến* là một thay đổi bền vững, di truyền được trong ADN. Mặc dù nguyên nhân gây đột biến ở người phần lớn chưa

biết, nhưng một loạt các yếu tố môi trường như bức xạ, virus và hóa chất là trong số các yếu tố liên quan.

Các đột biến có thể là một thay đổi trông thấy được trong cấu trúc của một thê nhiễm sắc như khuyết hay chuyển chỗ của một mảnh nhiễm sắc thê, hay có thể là một thay đổi nhỏ ở một trong các bazô purin hay pyrimidin của một gen đơn độc. Do phần, những đột biến "diễm" như vậy là sự thay thế một bazô bằng một bazô khác, làm thay đổi ý nghĩa của codon chứa bazô ấy, do đó người ta gọi đó là những *đột biến rõ nghĩa*. Ví dụ trong gen mã cho chuỗi β của huyết sắc tố, ở vị trí thứ 6 bình thường chứa bộ ba nucleotid CTC, mã cho acid amin là acid glutamic (hình 57-1). Đột biến tạo nên huyết sắc tố C được gây ra một thay đổi của bazô thứ nhất của bộ ba từ cytosin sang thymin, chuyển thay đổi bộ ba thành TTC, mã cho lysin. Một khác đột biến tạo huyết sắc tố S, gây ra thay đổi ở bazô thứ hai của cùng bộ ba ấy (từ thymin thành adenin), tạo nên CAC, mã cho valin. Như vậy ở vị trí thứ 6 của chuỗi β của huyết sắc tố, acid glutamic bình thường có thể bị thay thế hoặc bằng lysin (tạo ra huyết sắc tố C) hay valin (tạo ra huyết sắc tố S). Ngoài ta đã xác định được trên 90% đột biến đơn bazô như vậy trong chuỗi β của huyết sắc tố, và nhiều đột biến trong số đó gây nên những hội chứng lâm sàng riêng biệt. Trong tất cả những đột biến mà cho đến nay đã được làm sáng tỏ ở người thi phần lớn liên quan đến những thay đổi đơn bazô như vậy.

Bên cạnh việc tạo ra một acid amin thay thế thi việc thay thế duy nhất một bazô cũng có thể gây nên một biến thường khác trong sinh tổng hợp protein - chuỗi kết thúc sớm. Ba từ mã của ARNm (UAA, UAG, và UGA) bình thường không đặc trưng cho một acid amin nhưng lại tạo thành một tín hiệu rằng việc đưa tin đã hết và chuỗi protein phải được nhả ra khỏi ribosome (hình 57-1). Nếu một thay đổi xảy ra trong ADN tạo ra một trong những từ mã ARNm ấy [ví dụ một chuyển mạch trong bộ ba ARNm UAU (tyrosin) thành UAA (kết thúc)], chuỗi đa peptide sẽ bị kết thúc sớm khi việc dịch mã đạt đến điểm đó. Những đột biến như vậy, được gọi là *đột biến rõ nghĩa*, sản xuất ra những đoạn ngắn protein có chức năng giảm sút.

#### CO CHẾ TẾ BÀO QUA ĐÓ NHỮNG GEN BỘT BIẾN GÂY BỆNH

Điểm then chốt của sự hiểu biết về di truyền là khái niệm rằng thông tin duy nhất truyền từ thê hé này sang thê hé sau là trình tự các bazô trong ADN và

rằng những trình tự ấy chỉ đặc trưng cho cấu trúc tiền phôi của ARN và những phân tử protein. Tất cả những phân ứng hóa học khác, như là tổng hợp những lipid và carbohydrate phức hợp, sự hình thành các màng và các bao quan tế bào khác, và sự tích lũy và chia phân các ion và có-sắt ra như hậu quả thứ phát của hoạt tính những protein đặc hiệu. Nhiều protein trong số đó là enzym xúc tác cho sự chuyển đổi theo đường hóa sinh phân tử này thành phân tử khác. Một số protein khác là những protein cấu trúc như collagen và elastin và cũng còn một số là những protein điều hòa, quyết định mức sản xuất ra mỗi enzym và mỗi protein cấu trúc.

Bởi lẽ các protein là những phân tử tế bào mà cấu trúc của chúng được mã hóa gen, nên đột biến tại các gen sẽ gây ra những tác hại bằng cách thay đổi cấu trúc các enzym, các protein cấu trúc hay protein điều hòa. Ví dụ trong một bệnh như bệnh tích lũy glycogen typ 1 (bệnh von Gierke) sự tích tụ lũy glycogen trong gan không phải do cấu trúc bất thường tiền phôi trong glycogen, polysaccharid, mà là do cấu trúc bất thường ở một protein, glucose-6-phosphataza, một enzym cần để giải phóng glucosea cũng như cho phép phá vỡ glycogen. Nhiều ví dụ khác về cơ chế hóa sinh nhờ đó một gen đột biến làm thay đổi chuyển hóa tế bào sẽ được bàn luận ở dưới trong tiêu đề "Các rối loạn di truyền đơn thuần".

**TÍNH HỒN TẠP GEN** Khi hai hay nhiều đột biến có thể tạo ra một hội chứng lâm sàng tương tự thì người ta nói là có tính hồn tạp gen. Bệnh ua chảy máu là một ví dụ về hội chứng hồn tạp gen. Một rối loạn chảy máu tương tự về mặt lâm sàng có thể bị gây ra bởi những đột biến ở một trong hai cù điểm trên thể nhiễm sắc X, một dẫn đến giảm thiểu yếu tố VIII (bệnh ua chảy máu cổ điển), còn đột biến kia dẫn đến giảm yếu tố IX (bệnh Christmas). Nếu hết, nếu không phải là tất cả, các bệnh di truyền, khi được phân tích cẩn thận, đều có thể được chứng minh là có tính hồn tạp gen.

Tính hồn tạp gen có thể là một hậu quả từ sự tồn tại một loạt các đột biến khác nhau ở tại một cù điểm gen đơn độc (đột biến alien) hay từ những đột biến ở những cù điểm gen khác nhau (đột biến không alien). Ví dụ trong bệnh tan máu do thuốc gây ra có thể xảy ra ở những người bệnh với nhiều typ khác nhau của đột biến alien ở cù điểm glucose-6-phosphat dehydrogenaza. Một khác bệnh ua chảy máu là một ví dụ về một hội chứng trong đó những đột biến không alien có thể tạo thành một hình ảnh

lâm sàng tương tự (xem phần trên).

Trong một số trường hợp của tính hồn tạp, cả cù điểm gen lẫn phương thức di truyền đều khác nhau. Những bệnh như liệt hai chi dưới co thắt, bệnh teo cơ xương mác Charcot-Marie-Tooth và bệnh viêm vòm mạc tổ chức di truyền như những đặc điểm tự thân trội trong một số gia đình, như tự thân lợn ở một số gia đình khác, và như là đặc tính lặn liên kết với thể nhiễm sắc X trong một số khác nữa. Việc nhận biết tính chất hồn tạp như vậy trong các bệnh đó có tầm quan trọng rõ rệt trong tư vấn gen học ứng dụng.

## DIỀU TRA LỊCH SỬ GIA ĐÌNH

Việc khảo sát một bệnh nhân có thể có rối loạn gen học bắt đầu bằng hỏi lịch sử gia đình. Butoc đầu tiên là thu lầy một số thông tin về ca bệnh hiện diện (tức là cá nhân có biểu hiện lâm sàng đã mang lại sự chú ý tới gia đình) và về mỗi người trong số người thân thuộc gần nhất (tức cha mẹ, anh chị em ruột và con cái của người bệnh). Thông tin ấy phải bao gồm họ tên, ngày sinh hay tuổi, tuổi chết, nguyên nhân chết, tên bệnh hoặc mô tả bệnh hay khuynh hướng.

Bước thứ hai là đưa ra những câu hỏi nhằm theo dõi gia đình có hiện diện của bệnh hay tật không:

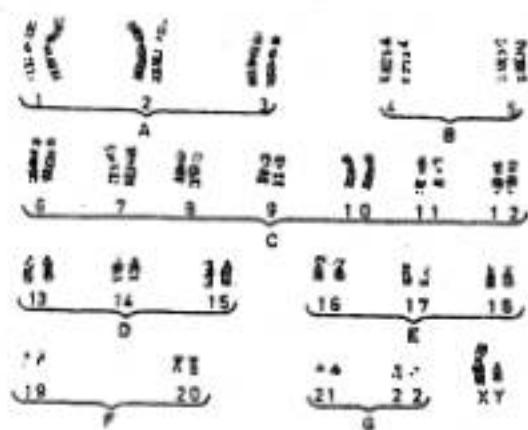
- (1) Có thân nhân nào có tình trạng y tế hay tương tự hay không?
- (2) Có thân nhân nào có tình trạng mà không thấy ở người bệnh nhưng đã được biết là có thấy ở một số bệnh nhân khác với bệnh tương tự ấy. Vấn đề này đòi hỏi người thầy thuốc phải có một hiểu biết nhất định về những biểu hiện của bệnh đang nghiên cứu. Ví dụ khi có được tiền sử gia đình từ một người bệnh bị phình mạch tách có thể do hội chứng Marfan gây ra, thì phải hỏi xem có thể có những bất thường ở mắt, ở tim, ở bộ xương trong những người thân thuộc không?
- (3) Có thân nhân nào có tình trạng được biết là do di truyền gây nên không. Mục đích của vấn đề này là biết chắc bệnh di truyền xảy ra trong một gia đình ngay cả khi người bệnh cụ thể có thể không có tình trạng ấy.
- (4) Có thân nhân nào mắc một bệnh ít thấy, hoặc có thân nhân nào chết do một bệnh hiểm gặp không? Mục đích câu hỏi này là để xác nhận một bệnh có thể do di truyền gây nên mà người thông báo không nhận ra. Thêm nữa, câu hỏi ấy có thể giúp xác định những bệnh trong số thân nhân mà nguyên nhân gây bệnh có thể liên quan với bệnh

của bệnh nhân. Ví dụ bệnh nhân có u tế bào u crôm thượng thận có thể bị nghĩ ngờ là có bệnh von Recklinghausen nếu có anh em bị vẹo cột sống và trí tuệ chậm phát triển, cả hai đều có thể là những biểu hiện của gen u xơ thần kinh (von Recklinghausen); (5) Có hôn nhân đồng huyết thống nào trong gia đình không? Điều tra này cần tiến hành trực tiếp. Ngoài ra, cần phải hỏi xem trong gia đình có đời vợ chồng nào cùng họ không? Hôn nhân cùng huyết thống có thể là nguồn gốc của một hội chứng tự thân lân hiếm gặp mà đôi khi người

bệnh không biết rằng gia đình mình có bệnh đó. Hôn nhân cùng huyết thống có thể là nguồn gốc của một hội chứng nhiễm sắc thể thường lặn mà đôi khi sự hiện diện của nó trong gia đình mà người bệnh có thể không biết; (6) Gia đình có nguồn gốc dân tộc nào? Những người có nguồn gốc chủng tộc như da đen, Do thái và Hy lạp có nhiều mắc những bệnh gen đặc hiệu. Bảng 57-1 liệt kê những ví dụ về bệnh tật di truyền đơn thuần với tần số tăng ở những chủng tộc khác nhau.

Bảng 57-1. Ví dụ về các rối loạn di truyền đơn thuần xảy ra với tần số tăng ở những nhóm dân tộc đặc biệt

Nhóm dân tộc	Rối loạn di truyền đơn thuần
Người da đen châu Phi	Bệnh huyết sắc tố, đặc biệt HbS, HbC, HbF tiền lưu bệnh thalassemia $\alpha$ và $\beta$ Thiếu hụt glucoza-6-phosphat dehydrogenaza
Người Áo-Mé-Ni	Bệnh sốt Địa trung hải gia đình
Người Do thái Ashkenaz	Không có $\beta$ -lipoprotein trong máu Hội chứng Bloom Loạn trưởng lực cơ biến dạng (thẻ lận) Thiếu hụt yếu tố XI (PTA) Chứng loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình (hội chứng Riley-Day) Bệnh Gaucher (thẻ người lớn) Bệnh Niemann-Pick Pentosuria
Người Trung quốc	Bệnh Tay-Sachs Bệnh thalassemia $\alpha$ Thiếu hụt glucoza-6-phosphat dehydrogenaza
Người Eskimo	Thiếu hụt lactaza ở người lớn Thiếu hụt men cholinesteraza già
Người Phần Lan	Hội chứng thường thận sinh dục Thận hư bẩm sinh
Người Canada gốc Pháp	Tật lùn Mulibrey
Người Nhật	Tyrosin huyết
Người Li bang	Không có catalaza trong máu
Dân vùng Địa Trung Hải (Ý, Hy lạp, Do thái gốc Tây Ban Nha)	Tăng cholesterol máu dòng hợp tử gia đình Thalassemia $\beta$ Thiếu hụt glucoza-6-phosphat dehydrogenaza
Người Bắc Âu	Sốt Địa trung hải gia đình Bệnh tiền trữ glycogen type III
Người bán đảo Scandinavia	Bệnh xơ nang
Người da trắng Nam Phi	Thiếu hụt alpha 1 - antitrypsin Thiếu hụt lecithin-cholesterol-acyltransferaza (LCAT) Chứng loạn chuyển hóa porphyrin các loại Tăng cholesterol máu dòng hợp tử gia đình



## CÁC LOẠI BỆNH GEN

Phân loại các bệnh gen rối loạn trong ba loại : (1) *Những rối loạn thể nhiễm sắc* bao gồm thiểu, thừa hay là sắp xếp bất thường của một hay nhiều thể nhiễm sắc do đó gây thừa hoặc thiếu chất liệu di truyền; (2) *Những rối loạn di truyền đơn thuần* hay theo kiểu Mendel số bộ được xác định là do một gen đột biến đơn độc. Những rối loạn ấy thể hiện các kiểu di truyền có thể xếp thành тип ônosome trội, ônosome lặn hay liên kết với thể nhiễm sắc X; (3) *Những bệnh da yếu tố* gây nên bởi tương tác giữa nhiều gen với nhau yếu tố bên ngoài hay yếu tố môi trường. Mặc dù nhiều bệnh da yếu tố như bệnh cao huyết áp và chung sút mồi hò vòn miệng được cho là hay thấy trong gia đình nhưng hình thái di truyền phức tạp và nguy cơ đối với người thàn thuộc ít thấy hơn so với những bệnh đơn gen (Mendel). Mỗi loại đặt ra những vấn đề khác nhau liên quan tới nguyên nhân, dự phòng, chẩn đoán, tư vấn di truyền và điều trị.

**CÁC RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ** Karyotyp của một cá thể (nghĩa là số lượng và cấu trúc của các thể nhiễm sắc) có thể được xác định từ những mô có thể dễ lấy như tế bào lympho máu ngoại vi hay da, bằng cách nuôi cấy trong môi trường cho đến khi diễn ra tăng sinh mạnh tế bào rồi sau đó chuẩn bị những tế bào đơn để quan sát thể nhiễm sắc bằng kính hiển vi. Mỗi thể nhiễm sắc riêng biệt có thể được nhận diện bằng cách nhuộm đặc hiệu chuỗi

Hình 57-4. Karyotyp của một nam giới bình thường cho thấy những nhiễm sắc thể của một tế bào thàn đơn tại kỳ giữa của quá trình phân bào. Người ta đã cắt rời những hình ảnh chụp được của các nhiễm sắc thể và sắp xếp chúng lại với nhau theo chiều dài giảm dần và vị trí hai cánh. Các nhiễm sắc thể đã được nhuộm theo kỹ thuật Giemsa cho phép xác định mỗi đối nhiễm sắc thể với kiểu băng đặc nhất. Nhiễm sắc thể 1 đến nhiễm sắc thể 22 là những nhiễm sắc thể thàn. Nhiễm sắc thể giới tính đực dân ông bình thường là một X và một Y. Dân bà bình thường cũng có Karyotyp giống như vậy ngoại trừ không có nhiễm sắc thể Y thay vào đó là có thêm một nhiễm sắc thể X thứ hai. (ảnh tư liệu của K. Hirschhorn).

ADN ví dụ nhờ ái tính với thuốc nhuộm huỳnh quang (như hydrochlorid quinacrin) của một số đoạn thể nhiễm sắc có thể giúp nhìn thấy băng hiển vi, huỳnh quang hay bằng cách xử lý với những thuốc nhuộm đặc biệt (Giemsa) và men tiêu đậm (trypsin). Các kỹ thuật đó tạo ra những kiểu *hình băng đặc trưng* đối với mỗi thể nhiễm sắc (hình 57-4).

Số thể nhiễm sắc ở cả thể bình thường là 46, trong đó 44 sắc 22 đôi thể *nhiễm sắc thường* và đôi còn lại là thể *nhiễm sắc giới*. Dân bà có hai thể nhiễm sắc X (XX) và dân ông có một thể nhiễm sắc X và một Y (XY). Có thể phân biệt mỗi đôi trong 22 đôi thể nhiễm sắc thường và đôi thể nhiễm sắc giới trên cơ sở kích thước, vị trí của thể trung tâm (thể này chia thể nhiễm sắc thành hai cánh bằng hay không bằng nhau) và chỉ có đặc một hình băng (hình 57-4). Người ta sử dụng chiều dài tương đối của cánh và vị trí của thể trung tâm làm tiêu chuẩn thêm để phân loại các thể nhiễm sắc người thành bảy nhóm (gọi từ A đến G) (hình 57-4).

Việc bàn luận đầy đủ về căn nguyên và đặc điểm lâm sàng của những bất thường thể nhiễm sắc gây ra ở người, xin xem chương 60.

**NHỮNG BỆNH ĐI TRUYỀN ĐƠN THUẦN** Những bệnh gây ra do truyền đạt một gen đột biến đơn độc cho thấy một trong ba kiểu di truyền đơn giản : (1) trội nhiễm sắc thể thường, (2) lặn nhiễm sắc thể thường hay (3) liên kết X. Việc phân biệt giữa "trội" và "lặn" là một thuận tiện trong phân tích phâ

hết và không bao hàm một khía cạnh đặc biệt có bùn nào trong cơ chế gen học cả. Từ "trội" hàm ý rằng một đột biến đã có biểu hiện lâm sàng khi một cá thể chỉ có một liều đơn của số đột biến ấy (hay dị hợp đối với tình trạng đó), còn "lặn" có nghĩa là cần phải có liều kép (hay đồng hợp tử) để phát hiện lâm sàng, gen không bao giờ trội hay lặn; tuy tác dụng của chúng tạo ra những hình thái lâm sàng được xếp là trội hay lặn. Bài chấp "tình bệnh thường" về mặt lâm sàng chung, những cá thể dị hợp tử đối với một gen "lặn" thường hay có những bất thường về sinh hóa chứng minh trong phòng thí nghiệm. Một khía cạnh ái đồng hợp tử với gen "trội" thường hay bị bệnh nặng hơn người dị hợp tử.

Trừ một vài ngoại lệ, con mồi bệnh trong số gần 1200 bệnh kiệu Mendel đều hiếm. Dẫu sao vì là một nhóm nên những bệnh ấy cũng là nguyên nhân quan trọng gây bệnh và tử vong, chiếm trên 5% tất cả số người vào viện.

Gen cho trên 100 bệnh di truyền đơn thuần đã được quy cho những thể nhiễm sắc đặc hiệu. Những gen gây bệnh gắn với thể nhiễm sắc X nhiều hơn những gen gắn với bất kỳ một thể nhiễm sắc thường nào. Số đó như vậy là vì muốn tìm gen gắn với thể nhiễm sắc X chỉ cần những nghiên cứu phàm bê để thấy có di truyền liên kết với X (xem dưới). Việc gắn với một thể nhiễm sắc thường thì phức tạp hơn nhiều, đòi hỏi những kỹ thuật cao cấp về lai tế bào nhân hoặc nghiên cứu phàm bê để tìm ra mối liên kết giữa gen gây bệnh với một gen "đánh dấu" đã được biết là nằm trên một thể nhiễm sắc nào đó. Bảng 57-2 cho thấy một phần danh sách những bệnh gen đó ở người mà đã được lập bản đồ với những thể nhiễm sắc đặc hiệu.

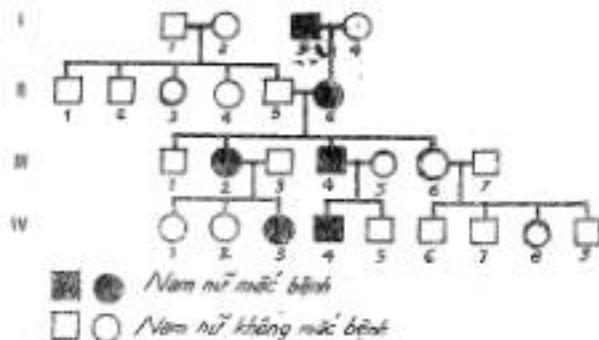
Việc chứng minh rằng một bệnh hoặc một hội chứng riêng biệt có biểu hiện của một trong ba kiệu di truyền theo Mendel có nghĩa là phải chứng minh rằng bệnh sinh của nó, bất kể phức tạp hay không, đều do tính chất bất thường trong một phân tử protein đặc nhất. Ví dụ trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi, toàn bộ hội chứng lâm sàng, kể cả những rối loạn có vẻ như không liên quan như thiếu máu, cơn đau, bệnh thận và tình trạng dễ nhiễm phèo cầu khuẩn, đều là những hậu quả sinh lý của việc thymine thay thế cho adenine vào một vị trí đặc hiệu trên gen mã hóa cho chuỗi  $\beta$  của huyết sắc tố, gây ra thay thế acid glutamic bằng valin ở vị trí acid amin thứ sáu trong dây protein.

Trong nhiều bệnh di truyền kiệu Mendel, đặc biệt trong những bệnh có di truyền trội, thì không thể trực tiếp chứng minh phân tử protein nào đã bị thay đổi trước tiên do đột biến. Trong những ca như vậy (ví dụ như bệnh thận da nang ở người lớn, bệnh não da u), người ta chỉ nhận ra được những tác dụng sinh lý xa xôi của biến đổi. Dù sao cũng có thể yên tâm mà cho rằng có một khiếm khuyết đơn độc ban đầu mới khi có một bệnh được truyền theo cơ chế đơn gen và rằng tất cả những biểu hiện khác nhau của bệnh đều có thể liên quan đến sự kiện biến đổi một hệ thống ít nhiều phức tạp của các nguyên nhân. Bảng 57-3 cho ta danh sách những bệnh di truyền kiệu Mendel hay gặp nhất ở người lớn.

**Những rối loạn nhiễm sắc thể thừa trội.** Bệnh trội là những bệnh có biểu hiện ở tình trạng dị hợp tử nghĩa là khi chỉ có một một gen bất thường (*alone* đột biến) còn alien tương ứng trên thể nhiễm sắc tương đồng thì bình thường. Gen gây bệnh trội thể nhiễm sắc thể hàn khu trú trên một trong 22 thể nhiễm sắc thân và cả nam lẫn nữ đều có thể mắc. Bởi lẽ trong phân bào giảm nhiễm, các alien tách rời một cách độc lập, nên cái có một trong hai khả năng có thể là con cái của một người dị hợp tử bị bệnh sẽ nhận di truyền alien đột biến và tương tự như vậy, một trong hai khả năng con cái nhận alien bình thường.

Tính 57-5 cho thấy một phàm bê diễn hành liên quan đến một tình trạng trội nhiễm sắc thể thân. Những tính chất sau đây là đặc trưng: (1) mỗi cá thể mang bệnh có một bố mẹ mang bệnh (trừ phi bệnh này sinh từ một biến dị mới hoặc chỉ biến lô nhẹ ở bố mẹ mang bệnh); (2) cá thể mang bệnh nếu tình trang bình thường có con bình thường và bệnh lý với tỷ lệ ngang nhau; (3) con bình thường của cá thể mang bệnh sẽ chỉ để ra con cái bình thường; (4) nam và nữ đều mang bệnh với tỷ lệ ngang nhau; (5) người mỗi giới đều có khả năng truyền bệnh cho con trai và con gái với sự truyền thụ nam cho nam; và (6) việc truyền thụ đọc của bệnh qua các thế hệ liên tiếp sẽ xảy ra, đặc biệt khi tình trạng không làm rối loạn khả năng sinh sản.

Trong khi một nửa số con cái của cá thể mang bệnh nhiễm sắc thể thân trội sẽ thừa hưởng bệnh ấy, thì không nhất thiết mỗi người mắc bệnh phải có một bố mẹ bị bệnh. Trong mỗi bệnh nhiễm sắc thể thân trội một tỷ lệ nhất định người mắc có bệnh là do



Hình 57-5. Mô hình phân hệ của một tình trạng di truyền thường. Chú ý mô hình đặc của di truyền.

đột biến mới hơn là một đột biến di truyền. Bối cảnh số đột biến của đột biến là  $5 \times 10^{-6}$  đột biến cho mỗi gen và mỗi thế hệ và bối cảnh, theo định nghĩa, một tình trạng trội có thể di truyền chỉ ở một trong đôi alein thôi, cho nên có khả năng có khoảng 1 trên 100.000 người mới sẽ có một đột biến mới ở tại một cù di truyền nào đó. Nhiều đột biến ấy hoặc không gây rối loạn chức năng của sản phẩm gen hoặc liên quan đến một chức năng lặn nên đột biến diễn ra thầm lặng về mặt lâm sàng. Nhưng những gen khác lại tạo nên một sản phẩm gen khuyết tật và gây nên một tình trạng trội. Bố mẹ nào có đột biến ở tế bào mầm thì bình thường về mặt lâm sàng. Con cái của người bị mắc thì cũng bình thường vì biến dị chỉ tác động lên một tế bào mầm đơn độc. Dẫu sao cả thế hệ bị bệnh sẽ truyền bệnh cho nửa số con cái của họ.

Tỷ lệ những người bệnh có các rối loạn trội biểu hiện cho những biến dị mới, thì tỷ lệ ngược với tác động của bệnh đó đối với sự thích hợp sinh học. Từ thích hợp sinh học là nói về khả năng của một cá thể bị bệnh sinh sản ra con cái có thể tồn tại đến tuổi trưởng thành và sinh con để kế tục. Trong trường hợp đặc biệt, nếu biến dị trội gây nên vô sinh tuyệt đối thì mọi trường hợp thấy được nhất thiết đều là những biến dị mới và sẽ không thể chứng minh sự di truyền gen của tình trạng được. Trong những rối loạn nhẹ hơn, như trong bệnh xơ não da u chặng hạn, tình trạng chậm phát triển tâm thần nặng làm giảm sự thích hợp sinh học khoảng 20% so với bình thường và tỷ số ca do biến dị mới

là khoảng 80%. Những ví dụ khác về mối liên quan giữa tính thích ứng sinh học và tỷ số biến dị mới trong các rối loạn trội được nêu trong bảng 57-4. Nhiều biến dị mới xuất hiện trong các tế bào mầm của những người bố tương đối nhiều tuổi. Cái "tác dụng của tuổi bố" như vậy có thể gấp 3, ví dụ như, hội chứng Marfan, trong đó tuổi trung bình của người bố ở các trường hợp lần phát hoặc "biến dị mới" (37 tuổi) cao hơn tuổi trung bình của những người bố nói chung (30 tuổi) và cũng cao hơn tuổi trung bình của những người bố truyền hội chứng Marfan do một biến dị được di truyền (30 tuổi).

Trước khi kết luận rằng một rối loạn trội ở bệnh nhân có bố mẹ không bị bệnh là kết quả của một đột biến mới thì cần phải xem hai khả năng khác nữa: (1) gen vẫn có thể có ở một bố mẹ nhưng bệnh có tính biểu hiện thấp (xem dưới), và (2) có thể là con ngoại tình. Loại sau này chiếm khoảng 3 đến 5% trong số những trẻ em được nghiên cứu ngẫu nhiên tại Hoa Kỳ.

Phần lớn các rối loạn nhiễm sắc thể trội có hai đặc tính thường không thấy ở những chứng lận: (1) Tuổi xuất hiện muộn và (2) tính đa dạng trong biểu hiện lâm sàng. Tuổi xuất hiện muộn được thấy trong các bệnh như chứng múa vòn Huntington và bệnh thận đa nang ở người lớn. Những bệnh đó không có biểu hiện lâm sàng trước tuổi trưởng thành, mặc dù gen biến đổi có ngay từ thời kỳ thai nghén. Tính đa dạng trong biểu hiện lâm sàng được minh họa đậm nét bằng hội chứng u da tuyển nội tiết - loét tiêu hóa. Những người bệnh trong cùng một gia đình nhận

di truyền cùng một gen bất thường có thể có quá sản hay tạo tạo của một hay nhiều tuyền nội tiết (bao gồm cả tuyến tụy, tuyến cận giáp và tuyến yên) cũng như của mô mỏ dẫn tới những biểu hiện lâm sàng khác nhau; những thành viên khác nhau của cùng một gia đình có thể bị tổn thương hóa, hệ đường huyết, thận, da và mô trên da, bón mạnh hai thái dương. Có thể khó nhận ra được rằng mỗi thành viên của gia đình đều chịu ảnh hưởng từ cùng một dị thường gen như được minh họa bằng phác họa gia đình trong hình 57-6.

**Bảng 57-3 . Một phần danh sách những bệnh gen ở người đã được đỗ họa trên các thẻ nhiễm sắc đặc hiệu**

Thẻ nhiễm sắc	Bệnh	
1	Bệnh hồng cầu hình ellipt	
	Chứng nguyên hồng cầu huyết do Rh	
	Bệnh Gaucher (thẻ nặng)	
2	Thiểu năng carbamoylphosphat synthetaza	
3	Rối loạn chuyển hóa gangliosid toàn thể	
	Acid orotic niệu	12
4	Mùa vắn Huntington	
	Không có albumin trong máu	13
5	Bệnh Sandhoff	
	Hội chứng Maroteaux - Lamy (rối loạn mucopolysacharid VI)	14
6	Thiểu năng bổ thê C2	
	Thiểu năng bổ thê C4	15
	Bệnh nhiễm sắc số sáu mõ	
	Tăng sản thượng thận bẩm sinh (thiểu bổ men 21-hydroxylasa)	16
7	Acid arginosuccinic niệu	
	Hội chứng Ehlers - Danlos (một thẻ)	17
	Bệnh tạo xương bất toàn (một thẻ)	
9	Citrullin huyết	
	Gaisctozia huyết	18
	Hội chứng móng-xương - bánh chè	
10	Thiểu hụt men hexokinaza (thiểu máu tan huyết)	
	Bệnh tích trữ ester cholesterol (Hội chứng Volmann)	19
11	Máu không có catalaza	
	Hội chứng khói u Wilm, tật không móng mõi,	20
		21
		22
		X

khối u tuyến sinh dục, chậm phát triển Thalassemia  $\beta$ , thiếu máu hồng cầu hình liềm Loạn chuyển hóa porphyrin cấp tăng đột Phenyketon niệu

Thiểu hụt triphosphat isomerasa

U nguyễn bào vũng mạc

Thiểu hụt nucleosid phosphotylaza (suy giảm miễn dịch)

Thiểu hụt alpha 1-antitrypsin

Hội chứng Prader - Willi

Bệnh Tay-Sachs

Thalassemia  $\alpha$

Bệnh gút do thiếu adenin phosphoeybosyltransferaza

Thiểu hụt LCAT

Thiểu hormone sinh trưởng (Typ IA)

Bệnh ứ glycogen II (thiểu acid maltosa)

Tăng cholesterol máu tinh chất gia đình

Tăng lipoprotein máu tinh chất gia đình typ 3

Loạn đường cơ tăng trưởng lực

Thiểu hụt bổ thê C3

Thiểu hụt adenosin deaminaza (suy giảm miễn dịch)

Loạn đường chất trắng não di sicc

Hội chứng Hunter (rối loạn mucopolysacharid I)

Hội chứng Scheie (rối loạn mucopolysacharid V)

Bệnh vảy cá liên kết X do thiếu steroid sulfataza sau thai

Bạch tạng mắt

Bệnh u hạt mạn tính

Bệnh loạn đường cơ cơ Duchenne

Hội chứng nữ hóa tinh hoàn

Thiểu hụt men phosphoglycerat kinaza (thiểu máu tan huyết)

Bệnh Fabry

Hội chứng Lesch-Nyhan

Tình trạng yếu ớt kết hợp với tinh thần chậm phát triển liên kết với X

Bệnh mù mõi

Bệnh uá chảy máu A

Thiểu men glucosa-6-phosphate dehydrogenaza (G6DP)

**Bảng 57-3. Một số bệnh di truyền theo kiểu Mendel tương đối hay gặp ở người lớn**

**NHỮNG RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ THÂN TRỘI**

Tăng cholesterol máu tình chất gia đình  
Chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền  
Hội chứng Marfan  
Hồng cầu hình cầu di truyền  
Bệnh thận đa nang ở người lớn  
Mùa xuân Huntington  
Loạn chuyển hóa porphyrin cấp tàng đợt  
Bệnh tạo xương bắc toàn chậm  
Bệnh von Willebrand  
Bệnh loạn dưỡng cơ tăng trưởng lác  
Chứng hẹp lỗ diện dưới động mạch chủ phì đại tự phát  
Hội chứng Noonan

Bệnh u xơ thận kinh.

Bệnh sỏi da u

**NHỮNG RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ THÂN LÃN**

Điếc  
Bạch tang  
Bệnh Wilson  
Bệnh nhiễm sắc tố sắt  
Bệnh thiếu máu hồng cầu liêm  
Thalassemia  $\beta$   
Bệnh xơ nang  
Bệnh giãn phế nang di truyền (hiếm alpha 1 antitrypsin)  
Homocystin niệu  
Sỏi Địa Trung Hải tình chất gia đình  
Chứng thắt diều Friedreich  
Phenylketon niệu

**NHỮNG RỐI LOẠN LIÊN KẾT X**

Bệnh su chảy máu A  
Thiếu hụt men glucoza6-phosphat dehydrogenaza  
Bệnh Fabry

Chứng bạch tang mắt

Chứng nỗi hóa tinh hoàn

Bệnh u hạt mao tinh

Bệnh cồi xương có giảm phosphat máu

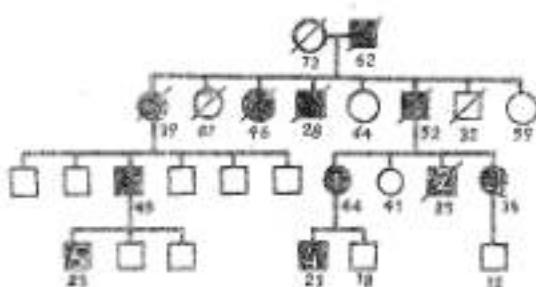
Chứng mù mèo

Các biến dị trội bao gồm một typ sản phẩm gen gây ra các triệu chứng lâm sàng chỉ khi có 50% sản phẩm gen bị khuyết tật. Thông thường các gen khuyết tật không mã cho các enzym bồi lấp 50% số trưởng hợp thiếu hụt phần lớn các enzym không gây nên triệu chứng (xem các bệnh mang tính chất lặn ở dưới). Trái lại những bệnh có tính chất trội có thể bao gồm những bất thường của hai lớp protein: (1) những protein điều hòa các đường chuyển hóa phức tạp như các thụ thể màng và các enzym han chế tốc độ trong các đường chuyển hóa dưới sự kiểm soát hoàn ngược, và (2) những protein cấu trúc then chốt như huyết sắc tố hay collagen chẳng hạn.

Những thiếu hụt hóa sinh cơ bản đã được xác định chỉ ở một số trong khoảng 600 bệnh nhiễm sắc thể thân trội. Chứng bao gồm bệnh tăng cholesterol máu gia đình (thu thê bất thường ở bề mặt tế bào gắn với lipoprotein tỷ trọng thấp của huyết tương và qua đó điều hòa chuyển hóa cholesterol); chứng methemoglobin máu di truyền và nhiều chứng thiếu máu tan máu do các thể nhiễm sắc tố không ổn định (phân tử huyết sắc tố bất thường); phù mạch thận kinh di truyền (protein bất thường ức chế một enzym trong hệ thống bô thê huyết thanh); chứng loạn chuyển hóa porphyrin tàng đợt (enzym bất thường xúc tác một bước hạn chế tốc độ của đường sinh tổng hợp hem); chứng thiếu năng cản giáp già, typ I (thành phần điều hòa bất thường gắn nucleotid guanin hay protein G của hệ thống adenylyl cyclase).

**Những bệnh nhiễm sắc thể thân lặn** Những chứng bệnh thể nhiễm sắc thân lặn chỉ có biểu hiện lâm sàng trong tình trạng đồng hợp tử, nghĩa là khi cả hai alien ở một cử diền đặc biệt đều đột biến. Theo định nghĩa thì gen gây bệnh nhiễm sắc thể thân lặn phải nằm trên một trong số 22 thể nhiễm sắc thân, như vậy là cả nam lẫn nữ đều có thể mắc.

Hình 57-7 cho thấy một phủ bì trong đó một đặc điểm lặn thể nhiễm sắc thân lặn trong một gia đình. Sau đây là những nét đặc trưng: (1) bố mẹ bình thường về mặt lâm sàng; (2) chỉ con cái là mắc mà



Hình 57-6. Phá hệ của một gia đình mắc bệnh *u do truyền nội tiết* - hội chứng loét tiêu hóa, một rối loạn di truyền của một ảnh trong trait NST thận. Vòng tròn là nữ; vòng vuông là nam. Vòng lỗ vuông trắng là thận nhân không bị; vòng lỗ vuông đen là thận nhân mắc bệnh. Những thận nhân đã chết có gạch chéo. Tuổi của mỗi người được ghi bên dưới ký hiệu. Chú ý sự thay đổi rõ ràng về biểu hiện lâm sàng trong những người dị hợp tử bị bệnh còn đang sống.

1 U tuyến tể bão đảo 4 Bệnh loét tiêu hóa

U tuyến cận giáp 5 U tuyến yên

U mờ

2 U mờ, sỏi thận

3 U tuyến tể bão đảo

U tuyến cận giáp

U tuyến yên

U mờ

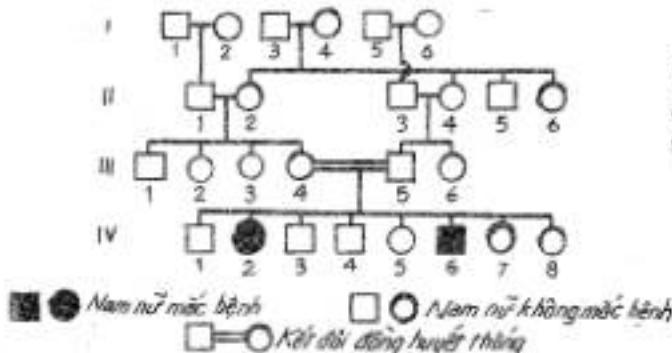
không xảy ra di truyền đặc; và (3) nam nữ mắc theo tỷ lệ ngang nhau.

Việc xảy ra tương đối ít những gen lặn trong quần thể và việc đồi hồi phải có hai gen bất thường để có biểu hiện lâm sàng kết hợp với nhau tạo nên những chứng bệnh đặc biệt cho việc di truyền lặn nhiễm sắc thể thận: (1) gen đột biến càng ít xảy ra trong quần thể thì càng nhiều khả năng các cá thể mắc bệnh là hậu quả của sự giao phối cùng dòng máu, (xem bên dưới); (2) nếu người chồng và người vợ mang cùng một gen lặn nhiễm sắc thể thận, thì 25% con cái bình thường, 50% sẽ mang dị hợp tử và 25% là đồng hợp tử và mắc bệnh; (3) khi một cá thể bị bệnh lấy một người dị hợp tử (như xảy ra khi lấy nhau cùng dòng máu) thì nửa số con cái sẽ mắc bệnh và kết quả là sẽ cho một phá hệ như di truyền trait và (4) nếu cả hai cá thể có cùng một

bệnh lặn mà lấy nhau thì tất cả con cái đều bị bệnh.

Hình ảnh lâm sàng của những rối loạn nhiễm sắc thể thận lặn có xu hướng thuận nhất hơn là những bệnh trội, và tuổi xuất hiện thường sớm. Quy luật chung là các chứng lặn thường hay được chẩn đoán ở trẻ em, còn các chứng trội thì thường gặp ở người lớn.

Khi mà trong di truyền lặn chỉ một phần tử số con cái có thể mắc cho nên sự xuất hiện nhiều trường hợp trong một gia đình có thể không xảy ra. Điều này đặc biệt đúng trong một xã hội thường có những gia đình nhỏ. Vì vậy hãy xem 16 gia đình trong đó cả hai bố mẹ là dị hợp tử đối với cùng một chứng lặn. Nếu mỗi gia đình có hai con, 9 trong số gia đình đó sẽ không có con mắc bệnh, 6 sẽ có một con mắc và một con bình thường và chỉ có 1 trong số 16 gia đình ấy là có cả hai con cùng mắc. Tại Hoa Kỳ các thầy thuốc thường thấy những ca lè tê hoặc đơn độc của một chứng lặn mà không có anh chị em mắc để báo động cho họ là có khả năng có bệnh di truyền. May mắn là do tính chất tương đối thuận nhất của hình ảnh lâm sàng ở những chứng lặn và do phần lớn chúng có thể được chẩn đoán trực tiếp bằng xét nghiệm hóa sinh cho nên thường có thể chẩn đoán đúng ngay cả khi không có thành viên nào khác trong gia đình mắc bệnh về mặt lâm sàng. Người ta đã xác định được những tổn thương hôi sinh cơ bản của nhiều chứng lặn nhiễm sắc thể thận. Trong ba typ protein có thể xảy ra biến đổi (tức là enzym, protein cấu trúc và protein điều hòa) thì các enzym là dễ nghiên cứu nhất. Một biến đổi hay hoạt năng xúc tác của một men thường không gây hư hại đến sức khỏe của một người dị hợp tử (tức một cá thể có một allel biến đổi trung cho một men không có chức năng và một allel bình thường của thể nhiễm sắc tương đồng đặc trưng cho men bình thường). Trong tình thế hy mỗi tế bào trong cơ thể chỉ sản xuất khoảng 50% số phân tử bình thường của các men có hoạt lực. Hơn nữa, những cơ chế điều hòa bình thường sẽ hoạt động để ngăn chặn bất kỳ hậu quả lâm sàng nào của tình trạng thiếu hụt 50% ấy, và như vậy những người dị hợp tử thường lại bình thường về mặt lâm sàng. Một khác, khi một cá thể nhận di truyền những allel không chức năng ở cả hai cử diệt đặc trưng cho một men thì sự giảm hoạt năng men vượt quá khả năng của những cơ chế bù trừ và bệnh sẽ xuất hiện. Ví dụ những người dị hợp tử đối với chứng



Hình 57-7. Mô hình phả hệ của một tình trạng bệnh nhiễm sắc thể thường lặn. Chú ý mô hình ngang của di truyền.

phenylketon niệu chỉ có nồng độ hoạt động bình thường của men phenylalanin hydroxylaza, nhưng họ không có triệu chứng làm sáng vì có thể bù trừ nồng độ enzym bình thường bằng cách tăng đậm độ cơ chất khoảng gấp hai lần. Trong các điều kiện như vậy, một lượng bình thường phenylalanin có thể được chuyển hóa mà không có triệu chứng gì. Một khác, cả thể đồng hợp tử với phenylketon niệu bị giảm hoạt tính men phenylalanin hydroxylaza mạnh đến mức làm tích tụ các lượng lớn phenylalanin và các dẫn xuất của nó, gây tổn hại phát triển não.

Cũng như trong trường hợp phenylketon niệu, phần lớn các trạng thái thiếu hụt enzym đồng thời gây ra cả việc tích tụ đơn giản một hay nhiều chất chuyển hóa di trước sự phong bế enzym lẫn sự sản xuất thiếu hụt các chất chuyển hóa khác ở xa nơi bế tắc trên con đường chuyển hóa.

Phần lớn các thiếu năng enzym di truyền đã được biết rõ không chỉ được di truyền như những tình trạng lặn mà còn có xu hướng bao gồm cả những enzym tham gia vào con đường di hóa. Thông thường, những enzym ấy làm thoái biến các phân tử hữu cơ trong bữa ăn như galactosa (galactosa máu), phenylalanin (phenylketon niệu) và acid phytanic (Hội chứng Refsum). Một lớp đặc biệt các rối loạn di hóa đặc biệt như vậy là do giảm thiểu tác động đến men hydrolaza acid xảy ra ở bên trong lysosom. Trong các rối loạn lặn mờ lysosom đó có chất, thường là phức hợp lipid hay polysaccharid, tích tụ lại bên trong các lysosom bị phình lên ở những cơ quan đặc biệt khiến các tế bào có hình thái bất thường thí dụ về bệnh lysosom như vậy gồm bệnh rối loạn mucopolysaccharid như hội chứng Hurler

(giảm thiểu α-iduronidaza) và những bệnh tích tụ lipid như bệnh Gaucher (thiếu hụt glucocerebrosidaza).

Nói chung những bệnh mang tính chất lặn thì hiếm thấy vì tính thích ứng sinh học bị giảm sút của các cá thể đồng hợp tử tác động làm mất gen đột biến khỏi quần thể. Điều sao vẫn hay gặp một số ít bệnh lặn như bệnh xơ nang và bệnh thiếu máu hồng cầu lầm. Để giải thích nghịch lý này, người ta phải cho rằng sự thích ứng sinh học của di hợp tử lặn hơn so với những người không mang gen ấy. Trong trường hợp, như vậy, tần suất của gen trong quần thể phụ thuộc sự cân bằng giữa tổng tính thích ứng của một số lượng đối nhiều người di hợp tử với giảm tính thích ứng của số người đồng hợp tử thấp hơn. Lợi thế nhỏ trong chọn lọc của người di hợp tử đối với người bình thường dẫn đến kết quả là tần suất gen cao và tỷ số sinh cao của đồng hợp tử, ngay cả khi bệnh gây tử vong. Như vậy khoảng 1 trên 22 người da trắng mang gen di hợp tử đối với bệnh xơ nang gây tử vong nhưng bệnh chỉ xảy ra ở khoảng 1 trong 2000 lần đẻ của người da trắng. Để duy trì được một tần suất gen cao như vậy, những người di hợp tử với bệnh xơ nang phải có một lợi thế nhất định về sinh sản hoặc người không mang gen này, nhưng bản chất của lợi thế ấy chưa rõ. Trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình lầm, một bệnh lặn khác có tần suất cao ở một số quần thể, những người di hợp tử lại có sức đề kháng tăng đối với sốt rét.

Vì bệnh lặn đòi hỏi di truyền một biến dị tại cùng một cá thể gen của mỗi cha mẹ, nên khi gen là loại hiếm thì khả năng mỗi cha mẹ đều mang cùng một khuyết tật là rất nhỏ. Nhưng khi cha mẹ có

chung một tổ tiên và nếu tổ tiên ấy mang gen lặn thì khả năng hai người trong con cháu nhận di truyền gen là tương đối cao, gen lặn càng hiếm, thì càng nhiều khả năng một cá thể mắc bệnh là kết quả của hòn nhân cũng huyết thống. Một khác, một số gen lặn gặp nhiều trong quần thể đến mức là khả năng hai bố mẹ ngẫu nhiên cùng mang gen ấy, dù lớn đe không cần phải cùng huyết thống. Nhiều bệnh thông thường như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, phenylketonuri, xơ nang và bệnh Tay-Sachs, toàn bộ đều có tần suất cao ngoài mang nền sinh trong người đồng huyết thống ở bố mẹ là ít gặp.

Nói chung đồng huyết thống không hay gặp trong các gia đình có bệnh mang tính chất lặn tại Hoa Kỳ. Đó là do tỷ lệ đồng huyết thống trong cộng đồng nói chung là thấp. Hầu hết tại Hoa Kỳ (khác với các vùng tương đối có tập về địa lý như Bắc Na Uy và Thụy Sỹ), thực vậy, một bệnh được coi là gặp với tỷ lệ cao trong hòn nhân đồng huyết thống thì trước hết phải là một bệnh hiếm. Ví dụ người ta cho rằng đồng huyết thống ở một bộ phận lớn các gia đình có con mắc những bệnh rất hiếm như hội chứng Laurence-Moon - Biedl và trong máu không có lipoprotein bêta.

Những hợp phần gen tiêu biểu cho mọi тип đặc biệt rối loạn di truyền lặn trong đó hai gen đột biến của người mắc bệnh, mặc dù khu trú ở cùng một cù điểm, nhưng lại không giống hệt nhau nhau. Người ta cho rằng những biến đổi ở các alien bổ mẹ có thể bao gồm những thay đổi khác nhau trong ADN của cùng một gen. Bệnh huyết sắc tố SC là một ví dụ về một trạng thái hợp phân tử alien như vậy, trong đó các cá thể có một gen huyết sắc tố tế bào hình lặn trên một nhiễm sắc thể và một gen cho huyết sắc tố C trên nhiễm sắc thể tương ứng kia.

Những rối loạn liên kết X Những gen gây những rối loạn liên kết với thể nhiễm sắc X thi nằm trên thể nhiễm sắc X; do đó nguy cơ lặn sùng và mức nghiêm trọng của bệnh có khác nhau ở hai giới. Vì ở nữ giới có hai thể nhiễm sắc X, nên họ có thể là dị hợp tử hoặc đồng hợp tử với một gen đột biến và do đó tình trạng có thể có biểu hiện lặn hoặc trội. Một khía nam giới chỉ có một thể nhiễm sắc X nên có khả năng họ biểu hiện toàn bộ hội chứng khi họ thừa hưởng gen dài gen đó có là một tình trạng lặn hay trội ở nữ giới. Như vậy các thuật ngữ *nhị chất* với *liên kết với X* hay là *nhị chất lặn liên kết với X* chỉ dùng đối với biểu hiện gen ở nữ giới.

Một đặc điểm quan trọng của tất cả mọi di truyền liên kết với X là không có sự truyền tính trạng từ nam-cho-nam (nghĩa là cha truyền cho con trai). Sở dĩ như vậy là vì nam bao giờ cũng chỉ cho con trai của họ thể nhiễm sắc Y do vậy người cha không bao giờ cho thể nhiễm sắc X. Một khác nam cho một thể nhiễm sắc X cho tất cả con gái của họ.

Phả hệ trong hình 57-8 minh họa những nét đặc trưng cho sự di truyền lặn liên kết với X: (1) Trái với sự di truyền độc các tình trạng trội (cha mẹ và con cái bị) và di truyền ngang các tình trạng thìn lặn (anh chị em - bị), máu phả hệ trong các tình trạng liên kết X lặn có khuynh hướng truyền cheo doi sự xuất hiện của tình trạng trong các con trai của những chị em khỏe mạnh của nam giới bị bệnh và là những người mang gen (cháu và cháu trai bị) (hình 57-8A); (2) con trai của người mẹ mang gen bệnh có 50% khả năng mắc bệnh; (3) tất cả mọi người con gái của một nam giới mắc bệnh đều là những người mang gen bệnh và các nam giới bị bệnh thi không truyền bệnh cho con trai của họ (hình 57-8C); (4) nam giới không mắc bệnh không truyền tính trạng bệnh cho bất cứ người con nào và (5) nữ giới đồng hợp tử chỉ mắc bệnh khi người cha bị bệnh đe con với người mẹ mang bệnh (hình 57-8B).

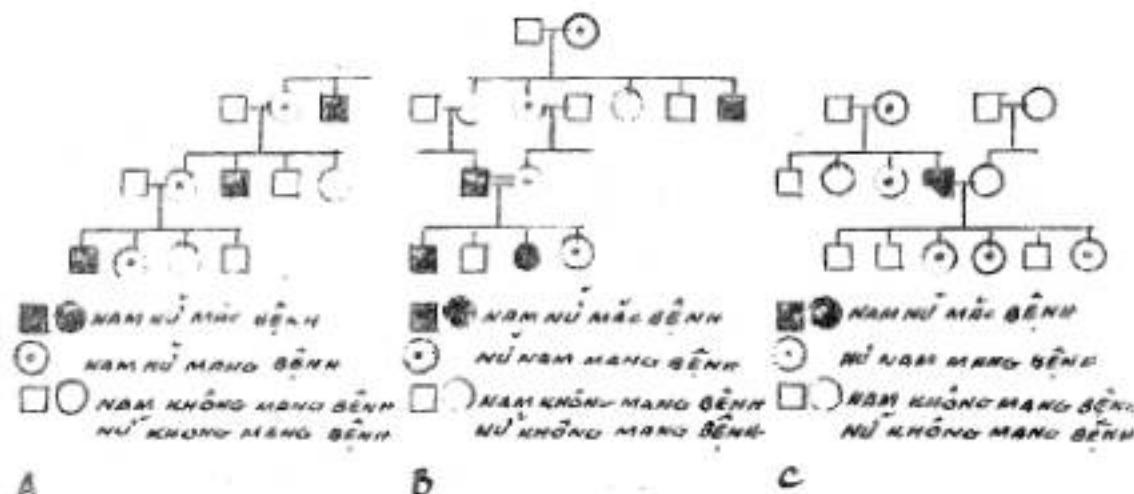
Những ví dụ các rối loạn thể lặn liên kết với X ở người bao gồm bệnh u chảy máu A, bệnh đái tháo nhạt do thận, hội chứng Lesch-Nyhan, thể Duchenne của loạn đường et, thiếu hụt men glucose 6-phosphat dehydrogenase, nỗi hoà tinh hoàn và bệnh Fabry. Bệnh mè mẫn cũng di truyền như một tình trạng lặn liên kết X nhưng hay xảy ra (khoảng 8% ở người nam da trắng) thành thử những người nữ giới mà máu đồng hợp tử không phải là hiếm.

Di truyền trội liên kết với X được minh họa theo phả hệ trong hình 57-9. Những nét đặc trưng là như sau: (1) Nữ mắc bệnh khoảng hai lần hơn nam; (2) một nữ mắc bệnh truyền bệnh cho nửa số con trai và nửa số con gái của mình; (3) một nam mắc bệnh truyền bệnh cho tất cả con gái nhưng không truyền cho con trai; và (4) hội chứng đa dạng hơn và ít nghiêm trọng hơn ở nữ dị hợp tử mắc bệnh so với ở nam bản hợp tử. Một tình trạng thông thường, nhóm máu Xg(a+), được di truyền như là một tình trạng trội liên kết với X, cũng như bệnh còi xương kháng vitamin D (chỉ xung giảm phosphat máu).

Một số bệnh hiếm có thể được di truyền như là những tình trạng trội liên kết với X trong đó có từ

Hình 57-8. Mô hình phả hệ của một tình trạng bệnh lây liên kết X.

A. Chú ý mô hình chéo của di truyền; B. Một nữ mắc bệnh có thể là hậu quả cuộc kết duyên giữa một người nam mắc bệnh với một nữ mang bệnh, như trong họen nhân đồng huyết thống như trong hình; C. Một nam mắc bệnh kết duyên với một nữ bình thường không mang bệnh thì tất cả con trai bình thường và tất cả con gái mang gen bệnh.



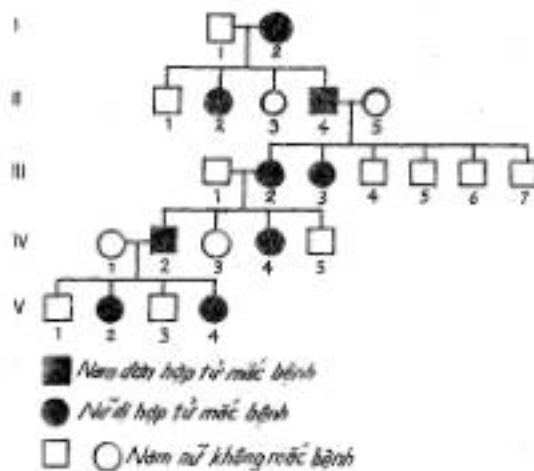
vong ở những người nam bán hợp tử. Những nét đặc trưng của thế di truyền này được minh họa trong phả hệ ở hình 57-10: (1) bệnh chỉ xảy ra ở nữ là di hợp tử đối với gen biến đổi; (2) mẹ mắc bệnh truyền tình trạng bệnh cho nửa số con gái của họ; (3) tần suất xảy thai tăng ở những người mẹ mắc bệnh mà xảy thai xảy ra ở thai nam mắc bệnh. Những bệnh được truyền theo cách di truyền như vậy bao gồm bệnh không kiềm chế sắc tố, giảm sản do cục bộ, hội chứng miệng-một-ngón tay và tăng amoniac máu do thiếu hụt men ornithine transcarbamoylase.

Sự biểu hiện các tình trạng bệnh liên kết với X ở nữ giới có xu hướng thay đổi vì lý do hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X. Trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi, một trong hai nhiễm sắc X trong mỗi tế bào thận của người nữ bị bất hoạt. Quá trình bất hoạt xảy ra ngẫu nhiên, nên mỗi tế bào có xác suất ngược nhau là nhiễm sắc X từ cha hay từ mẹ sẽ bị bất hoạt. Thế nhiễm sắc X bất hoạt trở thành thường xuyên mất chức năng nên tất cả dòng dõi của tế bào ban đầu đều cùng thừa hưởng các thế nhiễm sắc X hoạt động và không hoạt động. Như vậy, mỗi cá thể nữ là một hình

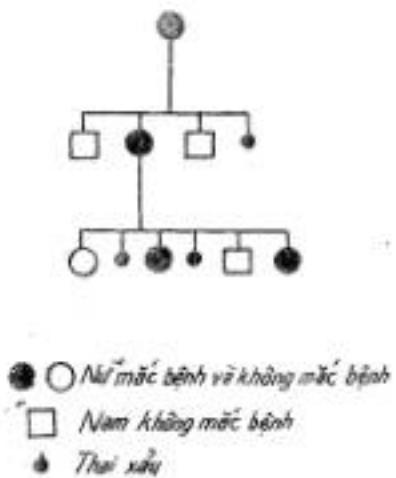
khám, trung bình một nửa tế bào của cá thể ấy biểu hiện thế nhiễm sắc X của bố và nửa kia biểu hiện thế nhiễm sắc X của mẹ. Nếu một biến đổi xảy ra ở một gen trên một trong hai thế nhiễm sắc X của cô ta thì sẽ có khoảng nửa số tế bào của mỗi mô sẽ là bình thường và nửa kia sẽ biểu hiện kiểu hình biến đổi. Dù sao sự tinh cò hay sự chọn lọc bộ này hay bộ kia đóng tế bào có thể xáo trộn những tỷ lệ này ở bất cứ cá thể nào. Tuy thuộc tỷ lệ các thế nhiễm sắc X biến đổi và bình thường trong mỗi mô, về mặt gen học một cá thể nữ di hợp tử, có thể hoặc bình thường về mặt lâm sàng hoặc có những biểu hiện bệnh nhẹ hay nặng. Lấy ví dụ những người mẹ của những đứa bé trai bị loạn đường cơ, thế Duchenne lặn và liên kết với X thỉnh thoảng có thể có những biểu hiện nhẹ của bệnh như yếu vòng dai chí hay bắp chân phì đại.

Trong mỗi tế bào của nữ, thế nhiễm sắc X bất hoạt có thể phát hiện được bằng nhiều kỹ thuật khác nhau. Bằng cách nhuộm thông thường thế nhiễm sắc X bất hoạt tại kỳ giữa sẽ thể hiện kết đặc không đồng đều và nó sao chép chậm trong chu trình phân bào ("tách dấu chậm" với thymidin H3). Ở những tế bào không phân chia, thế nhiễm sắc X bất hoạt

Hình 57-9. Mô hình phả hệ của một tình trạng trội liên kết X.



Hình 57-10. Mô hình phả hệ của một tình trạng với liên kết X gây tử vong ở con cái đơn hợp tử.



có thể được quan sát thấy như một cục nhiễm sắc ở ngoại vi của nhân - cái mà người ta gọi là chất nhiễm sắc X hay thể Barr. Trong những trạng thái bất thường có hơn hai thể nhiễm sắc X như 47, XXX thì trừ một cho tất cả nhiễm sắc thể X đều bị bất hoạt, và như vậy tế bào nữ có thể có nhiều vật thể nhiễm sắc X (xem chương 60). Vì chỉ đơn độc một alien biến dị là đủ để biểu hiện những rối loạn lặn liên kết với X, nên tình trạng đồng huyết

thống không làm tăng xác suất biểu hiện ở những người con trai, không như trường hợp những rối loạn lặn hiếm ở thể nhiễm sắc thường. Mặt khác, đúng như trong các rối loạn di truyền trội, những biến dị mới có thể là một yếu tố. Nói chung, nếu một tình trạng lặn liên kết với X làm giảm tính thích ứng sinh học với số không, thì một phần ba số con trai mắc bệnh sẽ là kết quả của những biến dị mới và một phần ba thêm nữa là sinh từ những người mẹ mà bản thân là người mang bệnh do kết quả của một biến dị mới. Vậy chỉ còn lại một phần ba là từ phả hệ có diễn biểu hiện một di truyền chéo. Ví dụ một bệnh như thế là thể Duchenne của bệnh loạn đường cơ, trong đó con trai bẩm hợp tử mang bệnh bắt lực nặng đến mức chúng không thể sinh sản được. Trong bệnh su chảy máu A, sự thích ứng sinh học lớn hơn không, nên khoảng 20% số con trai mang bệnh là những biến dị mới.

Trong những gia đình mà chỉ có một con trai mang bệnh lặn liên kết với X và không có lịch sử gia đình nào khác của tình trạng này thì nếu muốn nr vấn di truyền đúng đắn, phải đưa người mẹ di làm những thử nghiệm hóa sinh hay những thăm dò khác có liên quan để xác định xem họ có phải là người mang bệnh không. Nếu người mẹ mang bệnh thì nửa số con gái của người ấy cũng sẽ mang bệnh còn nửa số con trai sẽ mắc bệnh. Mặt khác, nếu con trai mang bệnh của người ấy biểu hiện một biến dị mới thì chỉ các con gái của người ấy mới thừa hưởng gen mà thôi. Đến nay, các thử nghiệm hóa sinh có thể xác định người phụ nữ mang bệnh đối với nhiều bệnh liên kết với X bao gồm cả hội chứng Lesch-Nyhan, bệnh Fabry, hội chứng Hunter, bệnh su chảy máu và thể Duchenne của bệnh loạn đường cơ.

Điều quan trọng là phải phân biệt di truyền lặn liên kết với X với di truyền trội thể nhiễm sắc thâm chịu ảnh hưởng giới tính. Hội đầu có thể được di truyền như là một tình trạng trội thể nhiễm sắc thâm, tuy thế nó biểu hiện chủ yếu ở nam giới và hiếm thấy ở nữ. Nữ di hợp tử chỉ biểu hiện gen hội đầu khi nguồn testosterone trở nên khá nhiều như trong trường hợp khối u nam tính hóa của buồng trứng.

#### NHỮNG BỆNH GEN ĐA YẾU TỐ

Những bệnh mạn tính thông thường ở người lớn (như bệnh cao huyết áp, bệnh mạch vành tim, bệnh đái tháo đường, bệnh loét dạ dày và bệnh tâm thần

phản liệt cũng như một số khuyết tật thông thường lục mồi đẻ (như sút mồi, hở hầm ối, tật nứt đốt sừng, bệnh tim bẩm sinh) từ lâu đã được biết là bệnh lây hành trong gia đình. Chúng phù hợp nhất với loại những bệnh gen đa yếu tố. Trong các chứng bệnh này, thành phần gen hiếm khi tự biểu hiện theo kiểu tất cả hay không có gì như trong những rối loạn di truyền đơn thuần (kiểu nhânh) và trong những sai lạc thể nhiễm sắc. Thay vào đó, nó là tương tác giữa nhiều gen với nhiều yếu tố môi trường

Bảng 87-5. Những nguy cơ theo kinh nghiệm về một số những bệnh gen đa yếu tố thông thường thấy ở người lớn

Bệnh ở người có biểu hiện	Rủ ro tuyệt đối ước đoán cho họ hàng gần, %
Sút mồi và (hay) hở hầm ối	3
Bệnh tim bẩm sinh	4
Bệnh mạch vành tim	8 cho họ nội 3 cho họ ngoại
Bệnh đái tháo đường	5-10
Bệnh động kinh	5-10
Huyết áp cao	10
Bệnh loạn cảm thẫn hưng cảm-trầm cảm	10-15
Bệnh vẩy nến	10-15
Bệnh tâm thần phân liệt	15
Bệnh tuyến giáp (bệnh tự miễn bao gồm cường giáp, viêm tuyến giáp, phù niêm tiền phát, buồng cổ đơn thuần)	10

Để một cá thể khác trong cùng một gia đình biểu hiện cùng một hội chứng thì cần có người đó phải thu hưởng cùng một tổ hợp hoặc mỗi tổ hợp riêng từ các gen. Vì những người thân thuộc (bậc mốt) của cá thể mắc bệnh (tức bố mẹ, anh chị em ruột và con cái) mỗi người đều chia sẻ một nửa số gen của người bệnh, nên họ đều có một nguy cơ gia tăng để có thể biểu hiện cùng hội chứng da gen. Những người họ hàng xa hơn (bậc hai) (như chú bác, cô dì và ông bà) trung bình chỉ chia sẻ một phần tư các gen của cá thể ( $1/2^2$ ) và những họ hàng bậc ba (anh chị em họ) thì chia sẻ một phần tam ( $1/2^3$ ). Như vậy quan hệ họ hàng càng xa thì khả năng một người trong họ thừa hưởng cùng một tổ hợp gen càng thấp. Hơn nữa, khả năng thừa hưởng tổ hợp dùng của các gen rõ rệt ở bất kỳ người họ hàng nào cũng sẽ giảm đi vì số gen cần thiết để

để tạo ra sự kết tập già dinh.

Trong những bệnh gen đa yếu tố có *hợp phần đa gen* gồm một loạt những gen tương tác theo cách lây tích. Một cá thể thu hưởng một tổ hợp dùng của những gen đó sẽ vượt quá một "ngưỡng nguy cơ", tại điểm đó mọi thành phần môi trường sẽ quyết định người ấy có mắc bệnh và mức lâm sàng không và đến mức nào.

Bảng 87-6. Những nguy cơ theo kinh nghiệm về một số những bệnh gen đa yếu tố thông thường thấy ở người lớn

Bệnh ở người có biểu hiện	Rủ ro tuyệt đối ước đoán cho họ hàng gần, %
Sút mồi và (hay) hở hầm ối	3
Bệnh tim bẩm sinh	4
Bệnh mạch vành tim	8 cho họ nội 3 cho họ ngoại
Bệnh đái tháo đường	5-10
Bệnh động kinh	5-10
Huyết áp cao	10
Bệnh loạn cảm thẫn hưng cảm-trầm cảm	10-15
Bệnh vẩy nến	10-15
Bệnh tâm thần phân liệt	15
Bệnh tuyến giáp (bệnh tự miễn bao gồm cường giáp, viêm tuyến giáp, phù niêm tiền phát, buồng cổ đơn thuần)	10

biểu hiện một tình trạng đã biết sẽ tăng lên.

Vì không biết số lượng chính xác những gen gây những tình trạng bệnh da gen nên khó tính toán được nguy cơ thừa hưởng ở một người thân của một cá thể mắc bệnh và trị số chuẩn phải dựa trên những số liệu kinh nghiệm (tức là số tính toán trực tiếp của tỷ lệ những người thân bị bệnh trong những gia đình đã được báo cáo trước đây). Trái với những bệnh di truyền đơn thuần trong đó 25 đến 50% số người thân thuộc bậc một của người mắc bệnh, là có nguy cơ gen, những rối loạn gen đa yếu tố nói chung được quan sát thấy theo kinh nghiệm không quá 5 đến 10% trong số những người thân thuộc bậc một. Hơn nữa ngược lại với những tình trạng kiểu Mendel, nguy cơ tái phát những bệnh da gen thay đổi tùy từng gia đình và việc ước lượng nguy cơ này rõ ràng chịu ảnh hưởng của hai yếu tố: (1) số người bị mắc đã có trong gia đình và (2) mức

dộ nặng của bệnh ở trường hợp mắc bệnh. Số người thân mắc bệnh càng lớn và bệnh càng nặng thì nguy cơ của các người thân thuộc khác càng cao. Ví dụ, nguy cơ sút môi ở anh em ruột của một đứa trẻ bị sút môi một bên là khoảng 2,5%, nhưng nếu đứa trẻ mắc bệnh hai bên thì sự nguy cơ ở anh chị em tăng lên đến 6%. Bảng 57-5 nêu lên các tỷ lệ nguy cơ theo kinh nghiệm về sự tái xuất hiện trong gia đình một số những bệnh gen đe yếu tố.

Gửi thuyết về thành phần da gen trong di truyền những bệnh da yếu tố những năm gần đây đã có cơ sở vững chắc với việc chứng minh rằng ít nhất mỗi phần ba các cù điểm gen chứa các alein đa dạng thay đổi theo từng cá thể. Mắc biến thiên lớn như vậy trong các gen bình thường, rõ ràng sẽ cung cấp cơ sở cho những biến đổi trong tổ bẩm gen mà các yếu tố môi trường có thể tương tác. Hơn nữa, những cù điểm gen liên kết rõ ràng nhất với tổ bẩm đối với những bệnh đặc hiệu là những cù điểm hợp thành hệ thống HLA (cũng còn được gọi là phức hợp gen của trọng hợp mổ chủ yếu) (xem chương 63). Phức hợp gen HLA khu trú ở cánh ngắn của thê nhiễm sắc 6. Nó gồm bốn cù điểm liên kết chặt chẽ nhưng riêng biệt (A, B, C và D). Các sản phẩm của những gen ấy là các protein được tìm thấy trên bề mặt các tế bào có thể giúp hệ thống miễn dịch của cá thể phân biệt được các tế bào của bản thân với những tế bào của một người nào khác. Mỗi cù điểm HLA trong quần thể bao gồm nhiều alein, mỗi alein sản xuất một protein riêng biệt về mặt miễn dịch học. Ví dụ một cá thể có thể thừa hưởng hai alein bất kỳ trong số 29 alein tại cù điểm HLA-B.

Một nhượng xét quan trọng trong những năm gần đây là tìm thấy một số alein tại các cù điểm HLA làm cá thể dễ bị một số bệnh đặc hiệu. Ví dụ nếu một cá thể được di truyền alein B27 ở cù điểm HLA-B thì người ấy có khả năng mắc bệnh viêm khớp sống khớp lớn hơn 121 lần so với người không có alein này (bảng 57-6). Dẫu sao, viêm khớp sống khớp vẫn là một bệnh da yếu tố vì sự phát triển của nó rõ ràng đòi hỏi một hay nhiều yếu tố khác thêm vào alein B27. Như chỉ ra ở dưới ở 15% những người thừa hưởng alein ấy xuất hiện bệnh. Bảng 57-6 nêu một số bệnh liên kết với những alein tại các cù điểm HLA. Người ta nghĩ rằng nhiều bệnh đó có nguyên nhân virus, gợi ý rằng những cù điểm HLA đã chỉ đạo phong thúc biểu hiện của một số bệnh do virus. Hệ thống HLA sẽ được bàn luận chi tiết hơn trong chương 63.

Bảng 57-6. Những alein ở các cù điểm HLA

#### bắt hợp với các bệnh gen đe yếu tố

Bệnh	Dịa điểm	Alein	Rủi ro
	HLA	đặc hiệu	tương đối
Viêm khớp sống khớp			
Hội chứng Reiter	B	B27	121
Bệnh vẩy nến kết hợp viêm khớp			
Bệnh lác chảy mồ	B	B8	5
Viêm gan mạn hoạt động			
Bệnh nhược cơ nặng	B	B8	4
Bệnh dài thảo đường (phụ thuộc insulin)			
Bệnh cường năng tuyến giáp	DR	DR3/DR4	33
Bệnh Addison	B	B8	7
Bệnh số cứng rải rác	DR	DR4	10
	DR	DR2	7

\* Rủi ro tương đối là xác suất của bệnh phát triển tại một cá thể có một alein đặc hiệu, chia cho xác suất sự phát triển của nó ở một cá thể không có alein đặc hiệu ấy.

Các bệnh da yếu tố có tính chất đa dạng biểu theo nghĩa là sự tham gia tương đối của những yếu tố da gen ("các gen nguy cơ") và những yếu tố môi trường và nguy cơ nhau gây bệnh, thay đổi rất nhiều tùy từng người bệnh. Dẫu sao, cần nhớ rằng trong những kiểu hành thông thường mà phần lớn là da yếu tố thì một tỷ lệ nhỏ cũng có thể được tạo bởi những gen đột biến chủ yếu. Ví dụ mặc dù bệnh mạch vành tim thường có nguyên nhân da yếu tố, xong khoảng 5% những người bị nhồi máu cơ tim sớm là dị hợp tử với tăng cholesterol máu già dinh, một bệnh đơn gen tạo nên sự cứng mạch khi không có bất kỳ yếu tố bẩm sinh nào. Tương tự như vậy, trong một tỷ lệ nhỏ những người mắc các bệnh thông thường khác như loét tiêu hóa hay cao huyết áp "vô căn" chẳng hạn bệnh không phải là da yếu tố nhưng được xác định bởi một gen đơn như trong bệnh da u tuyến nội tiết - hội chứng loét tiêu hóa hay carcinomas tuy tuyến giáp, hội chứng u tế bào và crôm ki thi thường thận.

#### TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC YẾU TỐ GEN

## ĐƠN THUẦN VỚI CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG

Nhiều bệnh là hậu quả của một tương tác giữa một kiểu gen đặc hiệu với một yếu tố môi trường đặc hiệu. Đặc biệt những đột biến đơn gen di truyền có

thể tạo nên những đặc ứng lâm sàng rõ ràng và thường nguy hiểm đến tính mạng đối với một số thuốc.

Bảng 57-7 nêu lên những bệnh quan trọng nhất của những rối loạn gen được lý học này, chưa dùng tới cả mọi thể thức di truyền.

**Bảng 57-7. Các ví dụ về những rối loạn di truyền gây một đáp ứng bất thường đối với thuốc**

Rối loạn	Bất thường phân tử	Cách thức di truyền	Tần suất	Hậu quả lâm sàng	Thuốc gây nên đáp ứng bất thường
Chậm bài huỷ Isoniazid acetylate của Isoniazid ở gan	Isoniazid acetylate	Thể nhiễm sắc thể lặn	Khoảng 50% dân chúng Hoa Kỳ	Viêm da thâm kinh	Isoniazid, sulfametazin, sulphamaprin, phenacetin, diazon, hydralazine.
Nhạy cảm với succamethonium	Cholinesteraza già trong huyết tương tăng	Nhiễm sắc thể thay lặn	Nhiều biến đổi biến; hay thấy 1/2500	Ngưng thở	Succamethonium, succinylcholin
Không nhạy cảm với Warfarin	Thu thải hay enzym biến đổi trong gan với tăng ứ tính với vitamin K	Nhiễm sắc thể thay trội	Hiếm thấy	Không có khả năng chống đông máu với liều thông thường của thuốc.	Warfarin
Glucocort	Không rõ	Nhiễm sắc thể thay trội	Phổ biến	Tăng áp lực trong mắt	Corticosteroid
Tăng thân nhiệt ác tính	Chưa rõ	NST thường trội	1/20.000 người bệnh được gây mê	Tăng nhiệt năng glycogen cơ, chất	Những chất gây mê như halothan, succinylcholin metoxyphloran, desyclopropan Sulphonamid
Huyết sắc tố không bền	Thay histidin bằng arginin	Nhiễm sắc thể thay trội	Hiếm gặp	Tan máu	
Huyết sắc tố ở vị trí 63 chuỗi β Zurich	điều của Hemoglobin	Nhiễm sắc thể thay trội	Hiếm gặp	Tan máu	Sulphaesazol
Huyết sắc tố H	HST gồm 4 chuỗi β	Nhiễm sắc	Hiếm gặp	Tan máu	
Thiếu glucose 6 phosphat dehydrogenaza	trong hồng cầu	Lien kết X lặn	$1 \times 10^5$ người trên toàn cầu	Tan máu	Thuốc giảm đau sulphonamid, thuốc chống sốt rét, nitrofurantoin, thuốc khác
	chu		hay thấy ở Phi châu, Địa trung hải và Á châu; alien da biến dị		

Nguồn: ES Vesell. N Engl J Med. 287, 904, 1972

Có lẽ bệnh thiếu hụt Glucoza-6-phosphat dehydrogenaza là thường gặp nhất, một tình trạng bệnh lặn kẽ X, trong đó một số thuốc nhanh chóng gây nên thiếu máu tan máu. Giảm cholinesteraza giài trong huyết tương và giảm transacetylaza trong gan là những ví dụ về những tình trạng lặn kẽ nghiêm sắc thể thường gây biến đổi sự dị hóa thuốc, nên khi cho thuốc giãn cơ suxamethonium hay thuốc chống lao isoniazid có thể sẽ gây ngừng thở hay bệnh lý thần kinh ngoại biên. Tăng thân nhiệt ác tính là một tình trạng trội nghiêm sắc thể thâm trọng do tăng nhiệt độ cấp tính, có cùng cơ và ngừng tim do tăng kali máu có thể do dùng một trong vài loại thuốc gây mê. Tăng porphyrin cấp từng đợt là một ví dụ khác về rối loạn gen năng thêm do thuốc, như các barbituric. Việc nhận định sai những phản ứng đối nghịch của thuốc có thể dẫn đến tổn hại nghiêm trọng cho bệnh nhân. Nói chung cần coi mọi phản ứng đặc ứng không bình thường là do tính chất gen cho đến khi được chứng minh là không phải như vậy. May mắn thay, những rối loạn gen được lý là một nhóm những bệnh mà việc chữa chạy không phức tạp: tránh dùng thuốc có hại cho người bệnh và thân nhân. Ngoài thuốc, còn có những yếu tố môi trường khác có thể làm nặng thêm những tình trạng gen học đặc hiệu. Hút thuốc là có thể có tác hại đối với những người đồng hợp tử và có thể cả dị hợp tử có thiếu hụt men alpha 1-trypsin, là những người có bẩm chất để xuất hiện giãn phế nang. Những bệnh nhân khó da nghiêm sắc tố và loạn đường ngoài bì không có tuyến mồ hôi thường hay nhạy cảm bất thường với ánh sáng mặt trời và nhiệt độ cao. Việc tránh dùng sún ở tuổi nhỏ ngăn cản được nhiều biến chứng thường thấy ở những người có galactosa máu. Các tương tác giữa gen với môi trường đặc biệt quan trọng trong thời kỳ thai nghén. Những phụ nữ có bệnh phenylketon niệu có thể có nồng độ phenylalanin tăng trong huyết tương khi có thai và do đó con họ có thể bị các khuyết tật khác nhau do phenylalanin gây ra ngay dù bản thân con cái có thể không mắc bệnh phenylketon niệu. Những ví dụ khác về bệnh do liên quan gen bắt buộc giữa mẹ và bào thai bao gồm bệnh nguyên hồng cầu huyết do tính không hòa hợp về Rh và bệnh thai do đái tháo đường, một thuật ngữ nói đến một loạt những khuyết tật chủ yếu khi đẻ, xảy ra ở khoảng 5% con cái của những người dân bà có triệu chứng làm tăng

đái tháo đường trong thời kỳ mang thai.

## 58. DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ VÀ Y HỌC

Bộ gen của người chứa khoảng  $3 \times 10^9$  (3 tỷ) dài bazô ADN và mã cho từ 30.000 đến 100.000 sản phẩm gen. Chiều dài của ADN thường được lượng hóa bằng ngàn bazô (kilobazô, kb), tức là bộ gen của người có chiều dài là 3 triệu kb. Mỗi cá thể thừa hưởng hai bản sao của bộ gen ấy và ADN được đóng gói trong 23 đôi nhiễm sắc. Mỗi nhiễm sắc thể chứa một đơn phân tử ADN tuyến tính kép dài. Phân tử các chuỗi ADN, mã cho các protein, xuất hiện như những chuỗi độc nhất (một bản sao đơn) trong bộ gen. Nhiều sản phẩm gen cho thấy những xương đồng trong chuỗi acid amin và có thể được coi như các thành viên của những họ gen lớn vi như họ gen globin. Người ta nhận thấy một lượng lớn ADN trong bộ gen là không có chức năng. Trong bộ gen có hàng trăm ngàn chuỗi ADN lặp lại mà chức năng không rõ ràng; một số thì rải rác, một số thì cum lại.

Nếu muốn in lại một bản sao của một tạo (sợi) của bộ gen người thì đây là một vần bản đầy đủ quyển Harrison này. Tính tương tự của bộ gen người với một quyển sách dày còn có thể nói thêm nữa. Có thể hình dung quyển sách được đóng thành 46 tập riêng biệt, mỗi tập tương đương với một thể nhiễm sắc. Mỗi cá thể sẽ thừa hưởng một bộ 23 quyển từ bố và một bộ 23 quyển từ mẹ. Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm có thể ví tương đương với việc thay thế đặc một chữ trên một trang trong một quyển của một bộ, trong khi khiếm khuyết ở cụm gen alpha globin trong bệnh thiếu máu vùng biển alpha (α thalassemia) có thể được coi như tương đương với việc mất cả một hay hai trang vần bản của mỗi bộ. Việc làm tiêu ADN của bộ gen bằng các enzym hạn chế, những酶 này nhận biết những chuỗi ADN ngắn đặc hiệu và cắt rời ADN ở những điểm đó, cũng tương tự cắt dòng trong vần bản cũ mỗi lần gấp một từ đặc biệt nào đó.

Bộ gen của người đa dạng về hai mặt. Một, bởi những khác biệt trong chuỗi ADN tiên phái và một thứ hai bao gồm ý nghĩa sinh học của những biến đổi như thế. Đầu tiên ở mức độ đơn nucleoid, chuỗi

ADN bộ gen của người có thể biến đổi hay tương đối bằng định ở một vị trí nhất định nào đó. Ví dụ là một bazô ADN sẽ rất biến đổi nếu 50% gen trong quần thể có một nucleotid A (adenin) ở vị trí ấy 40% gen có nucleotid G (guanin) ở đó, và 10% gen có nucleotid C (cytosin). Những vị trí nucleotid mà tại đó hơn 1% các gen cho thấy một chuỗi trong chiếm đa số thì được gọi là *những vị trí đa dạng*. Chỉ có từ 1 trên 200 đến 1 trên 500 vị trí nucleotid được gọi là đa dạng. Còn phần lớn các vị trí nucleotid là tương đối không thay đổi, đại đa số có cùng một chuỗi. Những vị trí còn lại có tần số biến đổi ở mức trung gian. Biến đổi của các chuỗi nucleotid ở các vùng không chức năng của bộ gen thì lớn hơn và ở các vùng của bộ gen mã hóa cho chuỗi protein hoặc có các chức năng quan trọng thì ít hơn. Kết quả là mỗi bản sao của bộ gen người khác với mọi bản sao khác trong hàng triệu cách tạo chuỗi đặc hiệu.

Các biến đổi của nucleotid có thể coi như những chỉ số thứ mực tối thiểu hàng ngàn triệu in trong mỗi bản sao của bộ gen người.

Tính dễ biến đổi trong trình tự tiền phát di quá giới hạn thay đổi đơnbazô để bao gồm cả sự có hay vắng mặt của các đoạn ADN. Tất nhiên có những biến thiên lớn về chiều dài xảy ra trong bộ gen người. Những đảo ngược chuỗi ADN và những chuyển vị giữa các thế nhiễm sắc xảy ra cũng gây nên những biến đổi ADN.

Typ thứ hai biến đổi gen bao gồm tác dụng kiểu hình. Sự thay đổi một nucleotid đơn hay một gen đơn có thể có một tác dụng mạnh mẽ. Thật vậy, một số thay đổi chuỗi ADN có thể gây tử vong ở giai đoạn giao tử, trùng đẻ thụ tinh hay giai đoạn bào thai chưa lâm tỏ. Những ví dụ trong đó một thay đổi đơn độc có tác dụng lớn trên kiểu hình là những rối loạn đơn gen; những rối loạn ấy là trung tâm của phần lớn cố gắng để tìm hiểu bệnh gen ở người cho đến hiện nay. Đầu sao phần lớn những khác biệt về nucleotid giữa các bộ gen người không gây nên những tác dụng kiểu hình có ý nghĩa. Hiện có cũ một chuỗi liên tiếp những biến đổi trong chuỗi ADN có tác dụng kiểu hình di từ không đến chút ít, đến nhỏ, đến trung bình, đến lớn và cực lớn. Trong nhiều trường hợp nhiều cũ điểm gen có thể tương tác với nhau và/hoặc với những yếu tố môi trường để tạo ra một tác động kiểu hình. Ví dụ những biến đổi gen tại các gen lipoprotein, gen cảm thụ lipoprotein, gen ánh hưởng đến chuyển hóa

trung gian, hay những gen khác tương tác với chế độ ăn, hút thuốc lá và những yếu tố môi trường bổ sung để quyết định khả năng để bị xơ vữa động mạch. Những biến đổi chuỗi ADN cùng với tác dụng sinh học gây ra bởi những khác biệt ấy đã tạo nên tính chất cá thể. Các cá thể có lẽ cũng không đồng nhất về khả năng để bị huyết áp cao, xơ cứng mạch, ung thư, những triệu chứng tâm thần và béo phì cũng như trong nét mặt hay mẫu văn tay của họ.

## PHÂN TÍCH BỘ GEN Ở NGƯỜI

### SỨC MẠNH CỦA NHỮNG KỸ THUẬT TÁI TỐ HỢP ADN

Kích thước, tính phức tạp và tính biến đổi của bộ gen ở người tạo ra những hàng rào cần trả sự phân tích các tính trạng và gen của cá thể. Khả năng làm được phân tích như vậy đã được đẩy mạnh nhờ sự phát triển của kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Kỹ thuật ấy cho phép phân tích một đoạn ADN ở một thời điểm và để cung cấp một chỉ số cho bộ gen ở người và làm có thể định vị phân lập từng gen, từng đoạn gen hoặc từng chuỗi nucleotid từ các thư viện ADN to lớn. Một trong những cái mạnh nhất của các kỹ thuật ấy, cái được gọi là tạo chia ADN, đã làm cho có thể phân lập những gen riêng hay những đoạn gen, thu được một số lượng vô hạn những bản sao của những mảnh ADN ấy, sao chép và dịch những gen được phân lập như vậy. Những gen và sản phẩm gen khác nhau khi đó có thể được dùng trong những nghiên cứu khác nhau về cấu trúc và chức năng của gen ở những trạng thái bình thường và bệnh lý. Những kỹ thuật tái tổ hợp ADN khác làm cho có thể phân tích những biến đổi gen ở các cá thể một cách trực tiếp bằng cách dùng những mẫu lâm sàng. Khi dùng những kỹ thuật tái tạo ADN và sẽ được mô tả ở dưới, các tính trạng của bệnh có thể được phân tích vừa bằng cách trực tiếp vừa bằng liên kết gen của những vị trí đa dạng, những chiều dài đa dạng của các mảnh hạn chế (restriction fragment length polymorphisms -RFLP) tính đa dạng về hạn chế chiều dài các đoạn (RFLP). Việc tạo chia ADN bao gồm sự phân lập những mảnh ADN và gắn xen một chuỗi vào acid nucleic kỵ từ một nguồn sinh học khác-vật chủ trung gian khác(vectơ) để thao tác và nhân giống. Các vectơ được dùng rộng rãi nhất cho mục đích ấy là plasmid vi khuẩn có một bộ gen ADN nhỏ, vòng và xoắn kép. Trong số các đặc tính khác, những plasmid ấy có thể mã cho súc để kháng

đối với nhiều thuốc kháng sinh và do đó vi khuẩn chứa plasmid có thể được phân lập như đặc điểm kháng kháng sinh của chúng. Các plasmid chứa một vị trí gốc cho việc tái tạo ADN và chúng tồn tại trong tế bào vi khuẩn như ADN ngoài thế nhiễm sắc. Trong một vi khuẩn đơn có thể thấy nhiều bản sao của bộ gen plasmid và cho phép những gen được tạo clon có biểu hiện ở mức cao vừa làm dễ phân lập ADN của plasmid.

Một nhóm vecto khác lấy từ những biến đổi của thực khuẩn thế ấy có thể thích ứng với khoảng 10.000 đối bazo ADN được gắn xen và thích hợp cho việc chuẩn bị những thư viện ADN. Các vecto cosmid được xây dựng từ những mảnh của thực khuẩn thế và plasmid. Các cosmid có thể thích ứng cùi với những mảnh ADN gắn xen lớn hơn và kết hợp được một số ưu thế kỹ thuật của vecto và vecto plasmid. Những phân tử ADN tái tổ hợp được nuôi lớn lên và được điều khiển trong cơ thể một vài chủng, như *Escherichia Coli*. Thường người ta dùng những chủng vật chủ có gen đã bị hư hại cho việc tái tổ hợp, để làm giảm sự sắp xếp lại trong ADN là đã clon hóa.

Sự phát triển các kỹ thuật dùng cho tạo clon các gen và những áp dụng khác của kỹ thuật tái tổ hợp ADN phụ thuộc vào tính đặc hiệu của quá trình lai acid nucleic và việc sử dụng các enzym chẽ rời ADN ở những vị trí đặc hiệu. (endonucleaza hạn chế).

**Quá trình lai acid nucleic** Nhiều bước trong quá trình phân tích ADN tái tổ hợp sử dụng mặt lợi của sự việc là tính chất bổ trợ của tương tác acid nucleic là kết quả của sự kết dính bazô trong quá trình tổng hợp ADN và ARN (xem chương 57). Những mảnh dài tạo (chuỗi) kép ADN (tự nhiên) có thể được xử lý bằng sức nóng hay chất kiềm để tách tạo kép thành ADN lão hóa (bi thioi hóa). Có thể ú ADN - thioi hóa trong những điều kiện cho phép quá trình lai acid nucleic tức là sự nhận diện ra hai tạo (chuỗi) bổ trợ và sự tái hình thành những phân tử tạo kép (chuỗi kép) bằng sự ghép đôi bazô. Việc lai ghép acid nucleic nhạy đến mức là một phân tử đơn tạo ADN có thể được lai đặc hiệu với một tạo bazô trợ ARN hay ADN có mặt trong 1 phần 10.000. Nhiều nghiên cứu tái tổ hợp ADN bao gồm việc chuẩn bị một tạo acid nucleic phông xà rồi được dùng như là một "cài đầu dò" trong việc phân tích. Có thể phân biệt và xác định được cả những chuỗi hoàn toàn tương đồng hay tương đồng một phần. Dùi khi

cùng kết hợp với những kỹ thuật khác, tính đặc hiệu của việc lai tạo acid nucleic cho phép phát hiện một gen đơn đặc giữa mười vạn cái khác hay một chuỗi của virus giữa những chuỗi acid nucleic khác.

**Những men endonucleaza hạn chế** Việc phát hiện ra trong các vi sinh những endonucleaza hạn chế, thông thường được gọi là những enzym hạn chế, đã làm dễ dàng những thao tác tái tổ hợp ADN. Những enzym ấy nhận ra một chuỗi đặc hiệu có ít nucleotid (oligonucleotid) trong chuỗi tạo kép ADN và chẽ ADN ở tại chỗ ấy. Nhiều cái trong những enzym đó nhận ra các chuỗi ADN khác nhau (hình 58-1). Một số enzym nhận ra những chuỗi mà chiều dài chỉ có 4 nucleotid. Ví dụ, enzym Hae III chẽ chuỗi 5'-GGCC-3'. Những enzym khác nhận diện chuỗi dài 6 nucleotid. Enzym Hind III chẽ chuỗi 5'-AAGCTT-3' (T=thymine). Những enzym khác như Msp I nhận diện chuỗi 7 đồi bazô nhưng có thể dung túng cho bất kỳ một dôi nucleotid nào khác ở vị trí giữa. Tính đặc hiệu chuỗi của các enzym hạn chế là một công cụ mạnh trong việc phân tích những bộ gen lớn. Khi ADN của người bị tiêu hóa với một enzym hạn chế đặc biệt thì sẽ sinh ra hàng trăm ngàn mảnh ADN với khả năng tái tạo rất đúng kè. Tùy theo enzym được dùng mà những mảnh như vậy có thể có chiều dài từ một vài nucleotid đến nghìn nghìn nucleotid. Những men hạn chế nhận ra được một chuỗi chỉ có bốn đồi bazô sẽ chẽ ADN thành những mảnh nhỏ hơn là những enzym nhận ra chuỗi có sáu đồi bazô. Bằng cách dùng nhiều enzym hạn chế để phân tích một đoạn ADN đặc biệt nào đó thì có thể xác định bản đồ chi tiết của những vị trí bị chẽ bởi enzym hạn chế trong vùng. Một bản đồ như vậy có thể trãi trên một vùng từ nhiều trăm đến hàng chục ngàn đồi bazô ADN. Như sẽ mô tả ở dưới, những biến đổi trong các chuỗi của những vị trí bị chẽ tách có thể được sử dụng để phân tích những biến đổi bên trong bộ gen của người. Thêm nữa là tính đặc hiệu chuỗi của các endonucleaza hạn chế đã được dùng để phân tích những khác biệt trong chuỗi của một vị trí đặc biệt trong bộ gen người như là sé chủng mảnh dưới đây.

**Kỹ thuật thăm Southern** Nhiều phân tích bộ gen người gồm việc áp dụng đặc biệt kỹ thuật lai tạo ADN-ADN, kỹ thuật thăm do E.M Southern phát triển. Dùi với phân tích lâm sàng thì kỹ thuật thăm Southern (hình 58-2) bắt đầu với việc phân lập ADN của bộ gen người từ các tế bào như bạch cầu ngoại vi hay tế bào trong nước ối. ADN gen có

**Hình 58-1.** Tính đặc hiệu sinh học ADN và hoạt tính nucleaza đối với ba endonucleaza hạn chế. *Hae III* cho một dấu từ (tức chia cả hai chuỗi cùng một chỗ) trong khi những enzyme khác cho những dấu đơn chuỗi (dấu nhọn).

Hae III	$S - G - C   C - C - S'$ $S' - C - C   G - G - S'$
Hind III	$S - A   A - G - C - T - T - S'$ $S' - T - T - C - C - A   A - S'$
Msp II	$S - C - C   T - N - A - G - G - S'$ $S' - G - G - A - N - T   C - C - S'$

trong lượng phân tử lớn được tiêu bằng một enzym hạn chế để cho một loạt những mảnh có khả năng tái xuly. Những mảnh ADN ấy được tách bằng điện di trong gel agarosa. Sau điện di, ADN được chuyển từ gel sang màng gân được ADN. Màng được xử lý để làm thoái hóa ADN rồi được nhuộm ngâm vào một dung dịch có chứa một cái dò acid nucleic đơn tạo phóng xạ. Cái dò đó sẽ hình thành một phức hợp acid nucleic tạo kép tại những vị trí trên màng mà ở đó có một ADN tương ứng. Màng được rửa để loại chất phóng xạ không gắn và người ta phát hiện bằng phim tia X những vùng trên màng mà ở đó các chuỗi ADN tương ứng đã được gắn. Độ nhạy của kỹ thuật thẩm Southern được hoàn tất bằng cách cắt ADN thành những mảnh nhỏ, chia các mảnh thành nhiều phần và áp dụng phương pháp phát hiện nhạy đắt nhất ra những mảnh đặc hiệu (viết lai tạo acid nucleic). Nói chung thì kỹ thuật ấy cho phép phát hiện những mảnh ADN của gen biểu hiện cho một đơn gen hay là khoảng một phần một triệu trong bộ gen. Sức mạnh lâm sàng của kỹ thuật thẩm Southern là ở khả năng cho phép phân tích một mẫu tì xỉu của cấu trúc ban đầu của ADN gen người lấy từ một cá thể.

Một kỹ thuật tương tự xuly phát từ ARN để phân tích đã được gọi là kỹ thuật thẩm Northern (ngược với Southern). Kỹ thuật này có thể xác định được sự có mặt hay vắng mặt cũng như kích thước của một ARNm đặc biệt nào đó. Thuật ngữ kỹ thuật thẩm Western mô tả một thủ thuật cùng nguồn gốc dùng để phân tích các kháng nguyên protein. Các protein được tách ra bằng điện di rồi được chuyển sang một màng cũng theo thủ thuật thẩm. Màng được phân tích bằng cách ủ với các kháng thể, tiếp theo bước thứ hai là phát hiện kháng thể liên kết

bằng enzym hay phóng xạ. Như vậy kỹ thuật thẩm Southern, Northern hay Western mỗi cái đều kết hợp một quá trình phân tích và một kỹ thuật phát hiện để cung cấp một kỹ thuật nhạy dảng trong phân tích ADN, ARN và protein theo thứ tự (bảng 58-1).

**Bảng 58-1. Những thủ thuật thẩm phân tích**

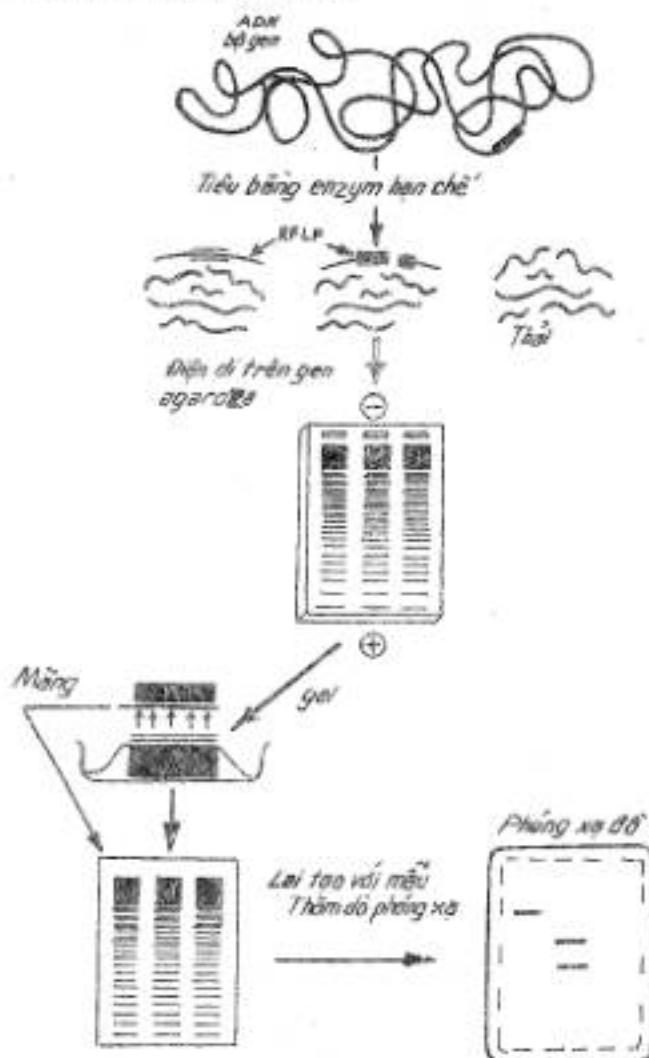
Kỹ thuật	Chất phân tích	Quá trình	Phát hiện
Southern	ADN	Điện di	Lai acid nucleic
Northern	ARN	Điện di	Lai acid nucleic
Western	Protein	Điện di	Miễn dịch

**Chiến lược minh họa để tạo clon ADN.** Những khía cạnh kỹ thuật của quá trình tạo clon ADN sẽ được mô tả ngắn gọn; về chi tiết xem Watson. Nhiều cố gắng ban đầu có kết quả để tạo clon những gen thuộc nhân bao gồm việc tinh khiết ARNm từ những mô mà ở đây một sản phẩm của gen như globin, globulin miễn dịch và albumin được thấy rất nhiều. Menschen chép ngược được dùng để sao tao ADN thứ nhất bổ sung cho ARNm (ADNc). Menschen ADN polymeraza của E. coli mà ở đó các phân tử khâm được sửa chữa và được nối lại để cho những ADN phasmid tái tổ hợp có chứa ADNc là xen kẽ. Khi việc phát triển và nhân lên của E.coli sẽ dẫn đến sự sản xuất một lượng không giới hạn của chuỗi ADN đã nói. Chiến lược chung đó để tạo clon các chuỗi ADNc cho đến nay vẫn có ích.

Những chiến lược thông dụng để tạo clon gen hay những chuỗi ADN thường dùng một số kết hợp những cách tiếp cận sau đây: có được những kháng thể chống một sản phẩm của gen; có được những dữ kiện về chuỗi acid amin đối với một sản phẩm gen; tinh đặc hiệu cho việc lai tạo acid nucleic; sự hiểu biết về sinh học của một hệ thống biệt hóa; hoặc việc phân tích đối với một chức năng sinh học của sản phẩm gen đã tạo clon.

Việc tua miễn dịch của các polisom bằng những kháng thể đối với một protein cho phép việc tinh khiết một phần ARNm đặc hiệu mà có thể được tạo clon như đã mô tả ở trên. Một chiến lược khác bao gồm việc chuẩn bị những kho ADNc từ các ARNm được phân lập từ những nguồn đặc hiệu như gan, não hoặc từ nguyên bào sợi người được

Hình 58-2. Phân tích thăm Soothem ADN của hệ gen



nuôi cấy. Mỗi ARNm sẽ được đại diện xấp xỉ theo sự phong phú của nó theo mỗi mô. Sau quá trình tạo clone, những kho đó có thể được sàng lọc để nhận biết những chuỗi được biểu lộ trong mô thích ứng.

Đối khi các đặc tính chức năng của một gen có thể làm dễ dàng cho việc tạo clone những chuỗi ADN. Những enzym được sản xuất có thể bổ sung cho những thiếu sót của vi khuẩn hoặc những sản phẩm của gen thuộc nhân chuẩn do vi khuẩn sản xuất có thể có những đặc tính sinh học thử được hay có thể

nhanh biết bằng những kháng thể đặc hiệu. Nếu có được những dữ liệu về chuỗi acid đối với một protein thì tính đặc hiệu của bộ mã gen cho phép dịch ngược chuỗi ấy thành chuỗi acid nucleic với một sai số hạn chế. Khi ấy có thể tổng hợp những mẫu do chứa ít nucleic đơn tao và được dùng để sàng lọc các kho ADN đã được tạo clone bằng những kỹ thuật lai tạo để xác định chuỗi nào có thể mã cho protein (xem chương 57). Bằng cách sử dụng những chiến lược khác nhau người ta đã tạo clone được hơn 300 gen động vật có vú. Việc phân lập một gen đã tạo

clon ở những loài động vật có vú khác thường cũng dù để phân lập gen tương ứng ở người bằng cách dùng clon không phải của người như là cấy mầm để sàng lọc ADNc người và kho ADN bằng cách dùng những kỹ thuật lai tạo acid nucleic.

Việc xây dựng những kho ADN tái tổ hợp là phần chủ chốt của các chiến lược phân tích ADN tái tổ hợp của sinh học người, và nay đã có được những kho ADNc từ phần lớn mô của người. Việc xây dựng những kho ADN của bộ gen được tiến hành để hoàn tất một loạt những clon mà sẽ bao gồm mọi chuỗi ở người bất kể hiệu lô của chúng. Thường những kho đó được xây dựng bằng cách tiêu với men hạn chế toàn bộ ADN của bộ gen người rồi tiếp đó là gen chúng vào trong những vectơ ADN tái tổ hợp tương ứng. Những kho ADN của bộ gen cũng đã được chuẩn bị từ những thể nhiễm sắc riêng biệt để được tách bằng máy tách huỳnh quang trước khi tạo clon.

Để phân tích chi tiết hơn những gen hay ADN, những mảnh ADN đã được clon hóa có thể được xếp thành chuỗi để xác định cấu trúc nucleotid của chúng. Bằng những phương pháp ấy người ta đã xác định được chuỗi bình thường và chuỗi biến dị của nhiều gen ở người.

**BẢN ĐỒ RFLP** (tính đa dạng chiều dài những mảnh hạn chế) CỦA BỘ GEN Năm 1978, Kan và Dray đã chứng minh sự thay đổi trong cõi khổ của những mảnh thu được sau khi tiêu ADN người bình thường bằng các men endonucleaza hạn chế. Những khác biệt ấy là do những tính đa dạng về chuỗi ADN đã bàn luận ở trên. Việc tiêu bằng men hạn chế và việc phân tích bằng kỹ thuật thẩm Southern đã làm có thể nhận biết các mảnh đa dạng ấy và sử dụng chúng như là những cài đánh dấu đối với những vị trí đặc hiệu bên trong bộ gen. Nếu một trong những đai band trong chuỗi nhận biết đối với một enzym hạn chế mà thay đổi giữa những bản sao riêng lẻ của bộ gen, hoặc nếu có sự thay đổi chiều dài trong ADN thì sẽ có thay đổi trong cõi khổ của những mảnh ADN tạo ra bởi sự tiêu bằng men hạn chế. Khi cấy mầm dù trong phân tích bằng thẩm Southern chỉ nhận biết một chuỗi ADN thì mẫu hình của các mảnh kết quả là đơn giản.

Tính đa dạng về chiều dài mảnh hạn chế phản ánh tính đa dạng của ADN và được di truyền theo nguyên lý Mendel. Các RFLP diễn hình được trình bày trong hình 58-3. Những vị trí có tính đa dạng

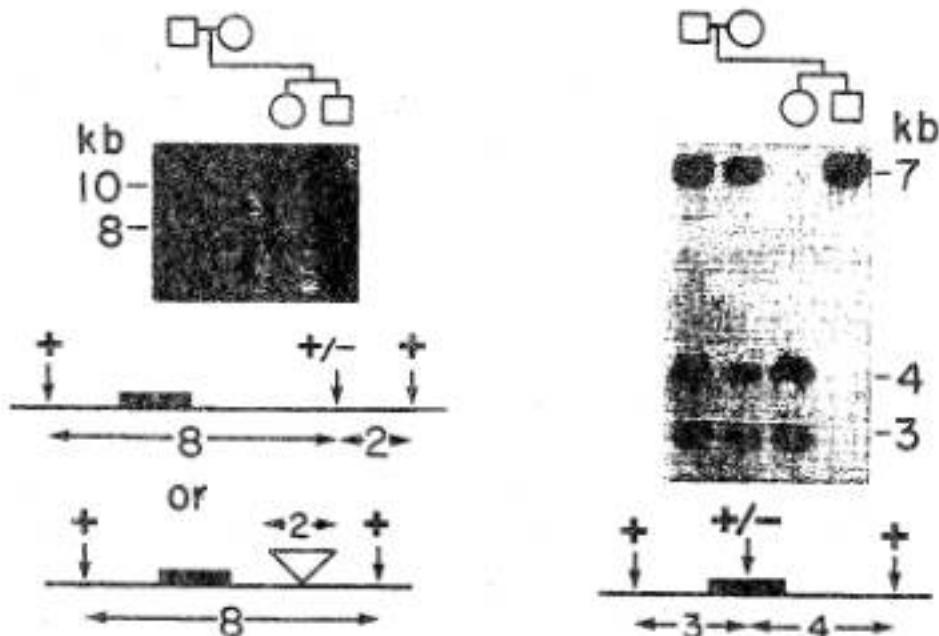
cao xảy ra khi một chuỗi được lắp lại nối nhau một số lần không nhất định để cho một biến đổi lớn về chiều dài tại vị trí ấy. Dù mỗi enzym hạn chế chỉ phát hiện được một phần của sự thay đổi nucleotid, một số lượng lớn các enzym hạn chế đã có và quy mô của tính không thuận nhất gen học cho phép phát hiện những số lượng hầu như không giới hạn các RFLP.

Khả năng phân tích cấu trúc tiên phát của ADN trong những mẫu lâm sàng và do có những cài đánh dấu gen dưới dạng các RFLP nên đã có thể tạo ra một bản đồ gen chi tiết của người. Nhiều RFLP phát hiện được ở một vùng hẹp có thể liên kết với nhau mà hình thành một dãy hay một haplotype của những cài đánh dấu ADN cụm lại chặt chẽ làm tăng cường khả năng thông tin của những cuộc phân tích như thế (xem Những rối loạn các gen globin, ở dưới). Những haplotype như vậy tương đương với sự xác định những mẫu tí xíu của cái "số dây" duy nhất trong mỗi bản sao của bộ gen. Cũng có thể chứng minh sự liên kết của RFLP với các gen trong bệnh ở người. Trong các trường hợp bệnh Huntington, bệnh súi nang và bệnh da nang thận ở người lớn, việc có những RFLP làm cho có thể thu được những cài đánh dấu ADN đã tạo clon ngay gần những gen bệnh trước khi nhận biết ra được gen đột biến hay alel bình thường của nó. "Bước đi nhiễm sắc thể" (tạo clon những mảnh ADN trực tiếp ngay cạnh sườn) qua những quãng ngắn là có thể được và người ta đã gợi ý những chiến lược cho phép nhảy những đoạn dài hơn đối với ADN kề bên. Dù khi có thể tạo clon với gen gây bất kỳ một rối loạn theo Mendel nào. Một bản đồ chi tiết gen của người cũng làm cho có thể phân tích vai trò của những địa điểm riêng biệt trong các bệnh có nguyên nhân là gen hay là yếu tố. Không được nhằm lẩn RFLP với những gen biến dị gầy nên bệnh phân tán bao giờ cũng quá biếng để có thể sắp xếp như là những dạng da hình và chỉ hán hữu mới phát hiện trực tiếp bằng các enzym hạn chế.

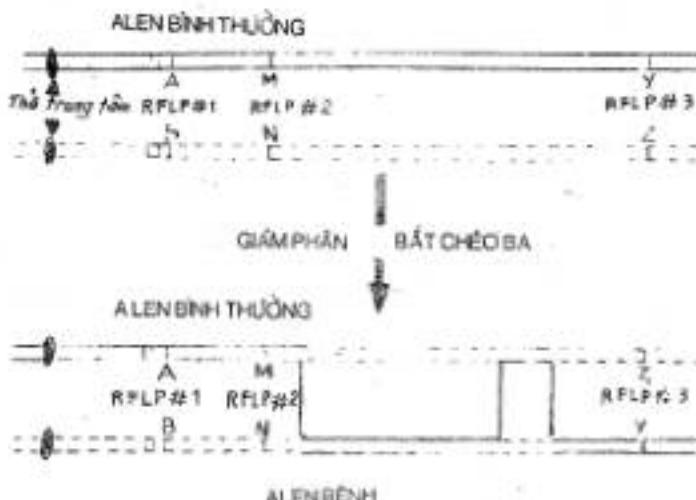
**Liên kết gen và mất cân bằng liên kết** Những khái niệm chung về tái tổ hợp và liên kết gen đã được bàn luận ở chương 57. Đối với những gen thường, mỗi cá thể mới đã thừa hưởng một bản sao của mỗi nhiễm sắc thể từ mỗi bố mẹ. Mỗi nhiễm sắc thể là một bức khâm đặc nhất của những chuỗi ADN đa dạng thu được từ quá trình bắt chéo giữa các nhiễm sắc thể ông bà qua quá trình tái tổ hợp gồm phân (hình 58-4).

Các gen ở những nhiễm sắc thể khác nhau được di truyền độc lập, nhưng các gen sát nhau trên cùng một nhiễm sắc thể thì được di truyền cùng với nhau trừ khi sự bất chéo trong giám phân xảy ra giữa hai gen. Những gen cách xa nhau trên cùng một nhiễm sắc thể thì được di truyền như thể là ở trên những nhiễm sắc thể khác nhau bởi vì có rất nhiều khả năng có bất chéo trong giám phân giữa hai địa điểm xa nhau. Khoảng cách gen được biểu thị bằng centimorgan (cM) và là thước đo khả năng có thể có bất chéo giữa hai địa điểm. Sự liên quan làm

sang thường gặp là liệu gen bệnh hay gen bình thường sẽ được truyền từ một cá thể sang thế hệ sau. Điều đó dùng cho chẩn đoán trước sinh, cho chẩn đoán trước khi có triệu chứng và cho việc phát hiện di hợp tử. Nếu một gen biến đổi đang được nối tới có thể được phát hiện trực tiếp bằng phân tích ADN, thì cần quan tâm đến sự liên kết gen. Đầu sao việc chẩn đoán thường dựa trên sự thay đổi gen gần địa điểm bệnh đối với chẩn đoán lâm sàng. Nói một cách thông thường thì cái đó thường có nghĩa là sử dụng một RFLP như là một dấu ấn gen kè



Hình 58-3 Các ví dụ về những tính chất đa dạng chiều dài của mảnh hạn chế (RFLP) ở ADN người. Những đoạn đấy là những mảnh ADN dùng như là mẫu để. Bố mẹ là đồng hợp tử và con cái là di hợp tử trong ảnh bên trái, trong khi ở ảnh bên phải thì bố mẹ là di hợp tử và con cái là đồng hợp tử. Ký hiệu bên trên mũi tên chỉ là có bị cắt (+) hay không bị cắt (-) bởi men endonucleaza hạn chế. Những con số chỉ chiều dài ADN bằng kilobaza.



Hình 58-4. Hạn chế tái kết hợp gen. Một gạch thẳng, một gạch chéo từ một cá thể trước (bên trên) và sau (bên dưới) bắt chéo gần phân. Đối với địa điểm bệnh có thể là di hợp từ alen bình thường (vuông đậm) và alen bệnh (vuông trắng) và với ba RFLP với alen A/B, M/N, và Y/Z. Xem bài luận trong bài.

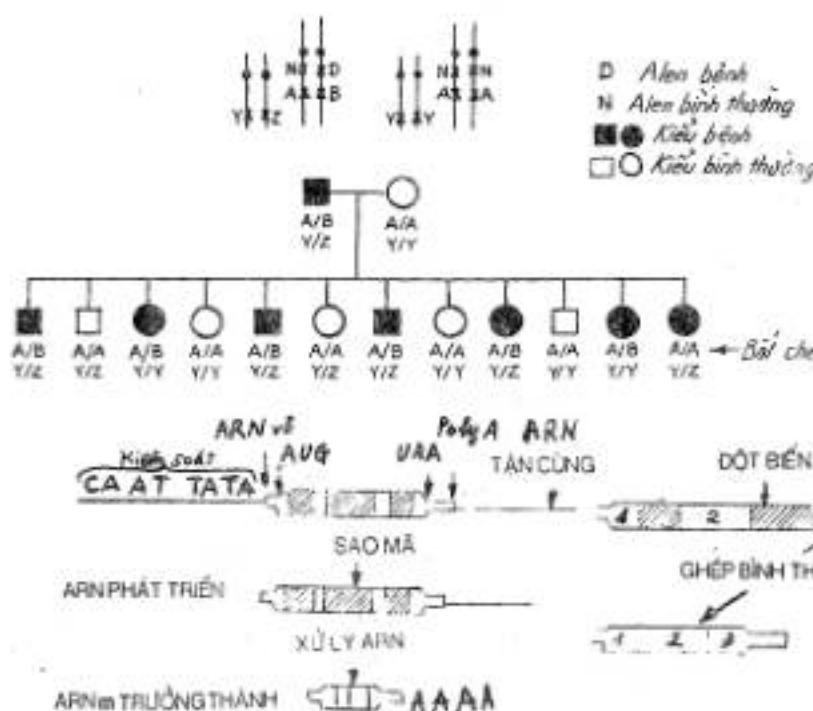
bên. Nếu có thể có gen bệnh đã clon hóa như là cái mẫu đó thì khả năng có bắt chéo giữa gen bệnh và một RFLP kẽ bên là không đáng kể (RFLP 1, hình 58-4). Nếu không có được gen bệnh đã clon hóa thì cũng có thể dùng một mảnh ADN khác đã clon hóa gần gen bệnh. Trong thí dụ ấy thì có thể có một sự bắt chéo bất thường giữa điểm bệnh và RFLP (RFLP 2, hình 58-4). Những RFLP khác có thể ở xa địa điểm bệnh đến mức không chứng minh được một sự liên kết chức năng nào (RFLP 3, hình 58-4). Thường trung bình có 30 đến 35 bắt chéo trong giám phân ở đàn ông và ở phụ nữ có thể tái gấp đôi. Tần suất của sự bắt chéo trong giám phân không đồng đều trong suốt chiều dài của các nhiễm sắc thể.

Đối với việc phân tích liên kết trong lâm sàng thì điều cốt yếu là phải có một cái đánh dấu gen bệnh cho thông tin. Điều đó có nghĩa là cả thể di hợp từ với địa điểm bệnh thì cũng phải di hợp từ với cái đánh dấu gen kẽ bên. Phân tích những phân tích đều có thể làm cho có nhiều thông tin bởi vì luôn có RFLP và bởi vì thông thường có thể xác định những tính đa dạng có ích ở những vị trí quan trọng. Một yêu cầu thứ hai là cần phải biết pha giữa hai địa điểm trong phân tích gen. Nếu RFLP cho một mảnh ADN 10kb và một mảnh ADN 5kb, thì cần thiết phải biết là liệu gen bệnh sẽ liên kết với mảnh 10kb và gen thông thường với mảnh 5kb hay ngược

lại. Với sự hiểu biết pha như vậy thì việc phân tích xem là mảnh c' có nào được di truyền, sẽ cho ta biết là gen bệnh hay gen lành đã được truyền. Độ chính xác của những dự báo như thế phụ thuộc vào sự gần gũi của hai địa điểm gen và khả năng bắt chéo. Việc xác định pha thường dựa trên số xuất hiện trước đó của bệnh nền trong một gia đình hoặc số sử dụng những thử nghiệm sinh học để xác định kiểu hình hay kiểu gen. Ở dưới sẽ được trình bày những thí dụ về việc phân tích RFLP trong điều kiện lâm sàng.

Một cân bằng liên kết là nói về sự việc là một số gen cùng xuất hiện trong những quần thể thuận nhất với tần suất cao hơn là có thể được giải thích bằng ngẫu nhiên. Bất kỳ một biến dị nào ở một vị trí đặc hiệu phải xảy ra trên một nhiễm sắc thể của một kiểu gen đặc biệt và gồm những vị trí đa dạng sẵn có. Nếu không một bắt chéo nào xảy ra thì sau một ít thế hệ, tất cả những nhiễm sắc thể con có chia sẻ gen biến dị sẽ cũng chứa cùng những chuỗi ADN nằm ngay cạnh. Nếu chỉ một số ít bắt chéo xảy ra thời thi phạm vi của kết hợp giữ những tảng giằng sát nhau sẽ bị giảm doanh một phần. Tình trạng mất cân bằng liên kết mô tả sự kiêm hai tình trạng liên kết chặt chẽ có khuynh hướng cùng xuất hiện với tần suất cao hơn tần suất dự báo chung của chúng trong quần thể gen khi mỗi tình trạng được phân bố ngẫu nhiên (tức là cân bằng). Các mẫu hình kết

## RỐI LOẠN Y HỌC TỰ THÂN TRỘI



Hình 58-5. Ví dụ về liên kết của các cặp đánh dấu ADN với một bệnh nhiễm sắc thể tự thân trội. A và B là những ailen đánh dấu ADN ở một bên. Và Y và Z là ailen ở phía bên kia. Hai chuỗi nhiễm sắc thể được minh họa cho mỗi bố mẹ. Haplotype B và ailen bệnh được cùng di truyền từ bố từ ở đứa con cuối cùng có xảy ra bất thường cũng cùng với ailen bệnh.

Hình 58-6. Một gen điển hình mà vào mỗi sáu phẩm protein. Các trình tự bao gồm ARNm trưởng thành (exon) được biểu thị như những ô trống với phần hợp cho các trình tự không dịch. Những ô gạch chéo là intron (trình tự xen kẽ).

hợp phản ánh lịch sử những sự bất thường giữa những địa điểm gen rất sát nhau. Vì thế mỗi haplotype RFLP riêng biệt thường có thể được di truyền cùng với một gen bệnh.

Mất cân bằng liên kết đã được chứng minh với RFLP đầu tiên mà Kun và cộng sự đã mô tả năm gần địa điểm của beta-globin. Enzym *Hpa*I cho những mảnh 13-kb, 7.6-kb hay 7-kb của gen beta-globin, căn cứ vào một tính chất đặc trưng tại vùng sườn 3' của gen. Ngoài ta hay thấy biến đổi tần suất liên với biến thể 13-kb ở một số dân tộc Tây phi và Địa Trung Hải. Mất cân bằng liên kết ảnh hưởng đến phân tích lâm sàng theo hai cách chính. Thứ nhất khi phát triển một haplotype đối với RFLP kè liên thì mất cân bằng liên kết rộng là thông thường, nên chỉ thấy được một phần của tất cả những haplotype

Hình 58-7. Một biến dị ghép ở gen beta-globin. Exon được đánh số còn mtron thì gạch chéo. Một biến dị tại nucleotid đầu ở intron thứ hai gây nên sự hình thành hai sản phẩm ARNm bất thường (bên phải).

có thể có (các kết hợp RFLP). Thứ hai là tình trạng mất cân bằng mạnh mẽ bất thường giữa một haplotype RFLP và một ailen bệnh có thể có một giá trị chẩn đoán như về bản luân ở dưới về thiểu năng alpha<sub>1</sub>-antitrypsin.

**Tìm ra một cặp đánh dấu ADN gần một gen bệnh.** Sự phát triển một bản đồ chi tiết gen người dựa trên những cặp đánh dấu ADN làm cho có thể tìm ra những liên kết gen đối với mọi rối loạn kiểu Mendel quan trọng thường gặp. Hình 58-5 mô tả việc phân tích về liên kết với một bệnh nhiễm sắc thể thường bằng cách dùng cặp đánh dấu ADN chọn ngẫu nhiên, một trong hai cặp có ailen A và B và nằm gần gen bệnh trên cùng một thể nhiễm sắc, và cặp kia có ailen Y và Z nằm trên một thể nhiễm sắc khác. Việc xem xét kỹ những giữ kiểm định gọi

thay sự liên kết của cài đánh dấu có alien A và B với địa điểm bệnh, và việc phân tích những số liệu đây dù về phâ hê có thể cung cấp một bằng chứng cuối cùng rằng cài đánh dấu đa dạng ADN ở gần, một gen bệnh.

Có thể dùng tần suất bắt chéo để đánh giá khoảng cách gen giữa hai cài đánh dấu. Bất kỳ clone ADN nào cũng có thể đồ họa tại một thẻ nhiễm sắc. Chiếu lược áy được dùng để nhận biết một đoạn ADN vô danh (ngẫu nhiên) liên kết với địa điểm của mảng vón Huntington ở khoảng cách từ 3 đến 5 cM trên cánh ngắn của thẻ nhiễm sắc 4. Cũng như vậy, một vùng ADN rất đa dạng gồm cụm alpha-globin có liên kết với địa điểm bệnh thận da nang người lớn trên thẻ nhiễm sắc 16. Những cố gắng tương tự cũng có thể áp dụng đối với những bệnh nhiễm sắc thể tự thám lặn, ví dụ gen bệnh xơ nang đã được đồ họa trên thẻ nhiễm sắc 7 bằng cách dùng chiếu lược áy.

**CÁCH NHÌN THÔNG THƯỜNG ĐỐI VỚI MỘT GEN DIỄN HÌNH** Mọi gen diễn hình sản xuất ra một ARNm, cái này được dịch ra thành một protein (hình 58-6) (xem cả thêm chương 57). Đầu tiên cùng của gen mà việc sao chép (tổng hợp ARN) bắt nguồn thì được gọi là đầu tận cùng 5', tương đối với hướng của ARNm. Vì trí mà sao chép bắt đầu thì được gọi là vị trí Cap. Ở nhất một số những chuỗi ADN cần cho việc khởi phát và điều hòa sao chép, được khu trú ở phía trên vùng áy (ngược với chiều sao chép, về phía tay trái trong hình 58-6). Nhiều vùng ở phía bên trên có chứa các chuỗi được gọi là các hộp TATA và CAAT, có liên quan đến sự khởi phát và kiểm soát quá trình sao chép. Những chuỗi quan trọng cho việc điều hòa gen cũng có thể thấy ngay cả bên trên và bên dưới vị trí Cap. Những đoạn của chuỗi ADN được giữ lại trong ARNm trưởng thành là xú ý, được gọi là exon. Những exon này được phân cách bởi những đoạn gọi là những chuỗi xen kẽ hay là intron, đó là những đoạn thoát tiên đã được sao chép thành ARN nhưng rồi bị cắt bỏ trong quá trình hình thành ARNm trưởng thành; nghĩa là bản dịch ban đầu có chứa một bản sao ARN của cả intron lẫn exon trong khi ARN trưởng thành chỉ chứa những bản sao exon thôi. Trong ARNm trưởng thành cũng có những chuỗi ARN không được dịch và thấy ở phía trước codon khởi phát protein (AUG) và phía dưới codon kết thúc (UAA, UAG hay UGA). Sự sao chép tiến hành bên ngoài đường kết thúc của ARNm trưởng thành.

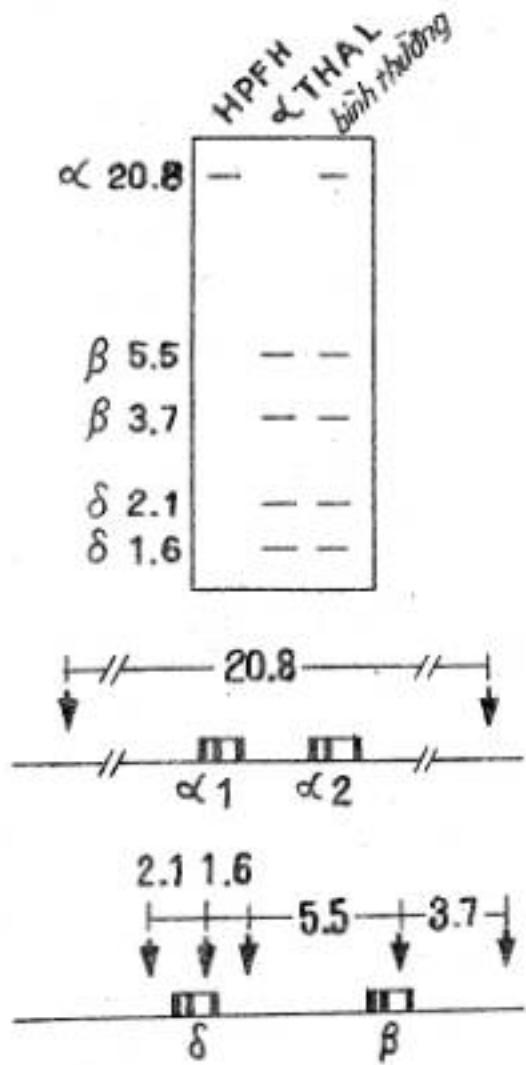
Bản sao ARN ban đầu được xử lý bằng sự chế biến nucleaza tại vị trí nhận diện poly-A và bằng việc cộng tiếp thêm những nucleotid A (adenin) vào đầu tận cùng 3' của ARNm.

Ngoài ta biết nhiều typ biến dị. Gen có thể hoàn toàn bị loại bỏ, gen có thể được sắp xếp lại do loại bỏ một phần, do xen kẽ hay đảo lộn những đoạn có ý nghĩa. Những thay đổi đơn bazô trong vùng mã, sinh ra những codon sai nghĩa hay vô nghĩa; đó gây nên sự thay thế acid amin hay gây kết thúc sớm của mạch. Những biến dị ở các codon khởi phát hay kết thúc cũng có thể gây bệnh. Hơn nữa biến dị có thể tạo ra những bất thường trong nối ghép ARNm bằng cách thay đổi những trình tự duy trì ở chỗ tiếp giáp intron và exon. Những bất thường về ghép nối áy thường sinh ra những ARNm không cho một sản phẩm có chức năng (hình 58-7). Những biến dị cũng có thể xảy ra trong vùng làm nhiệm vụ kiểm soát và trong tín hiệu polyadenyl hóa. Thêm vào đó, những bệnh do biến dị có thể xảy ra ở những phần của bộ gen không mã cho protein, mặc dù có ít thí dụ về những trường hợp như vậy. Tính chất nhiều vẻ của các đột biến có nghĩa là việc phát hiện ra những gen đột biến ở mức ADN có thể rất phức tạp.

## ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ

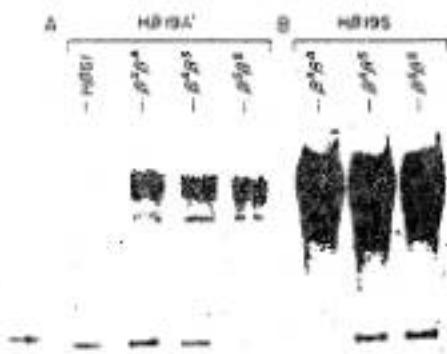
**NHỮNG RỐI LOẠN GEN GLOBIN** Nghiên cứu các biến dị áy đã cho những kinh nghiệm rộng lớn nhất trong phân tích phân tử của bệnh gồm những bất thường của mạch globin và những hiểu biết sâu sắc được áp dụng cho những gen khác. Đối với những thiếu sót lớn các phần chủ yếu của châm mạch globin, thi kỹ thuật thăm Southern có thể chứng minh sự có mặt của một sai sót đồng hợp tử (hình 58-8). Sự loại bỏ gen là một nguyên nhân thông thường của bệnh alpha thalassemia và việc chẩn đoán sai của những sai sót áy không phức tạp, bằng cách dùng những mẫu dù ADNc hay ADN của bộ gen. Việc xác định những loại bỏ áy hợp tử đôi hoặc lượng hóa cần thận hoặc chứng minh có những mismatch nói bất thường từ vị trí bị loại bỏ. Những loại bỏ lớn là nguyên nhân ít thấy hơn của các biến dị trong châm beta-globin, nhưng những loại bỏ như vậy có thể được chứng minh trong bệnh tồn lưu di truyền huyết sắc tố bào thai (hình 58-8) và trong một số thể delta-beta thalassemia.

Hình 58-8. Độ dài phân tách thẩm Southern các gen globin người. Bên trên: ADN được phân lập từ cá thể bình thường và từ những người bệnh bị chứng di truyền huyết sắc tố bào thai đồng hợp từ keto dài hoặc bị thalassemia đồng hợp n. ADN được tiêu bằng enzym Eco RI. Một mẫu dò ADN hồn hợp được chuẩn bị bằng tái tạo ngược từ ARNm globin hồng cầu lưới. Bên dưới, mui tên chỉ chỗ Eco RI cắt trong các vùng globin và beta và các con số chỉ cơ khổ mạnh ADN bằng kilobazo (theo Ykan, AM dory Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75:5631, 1978).

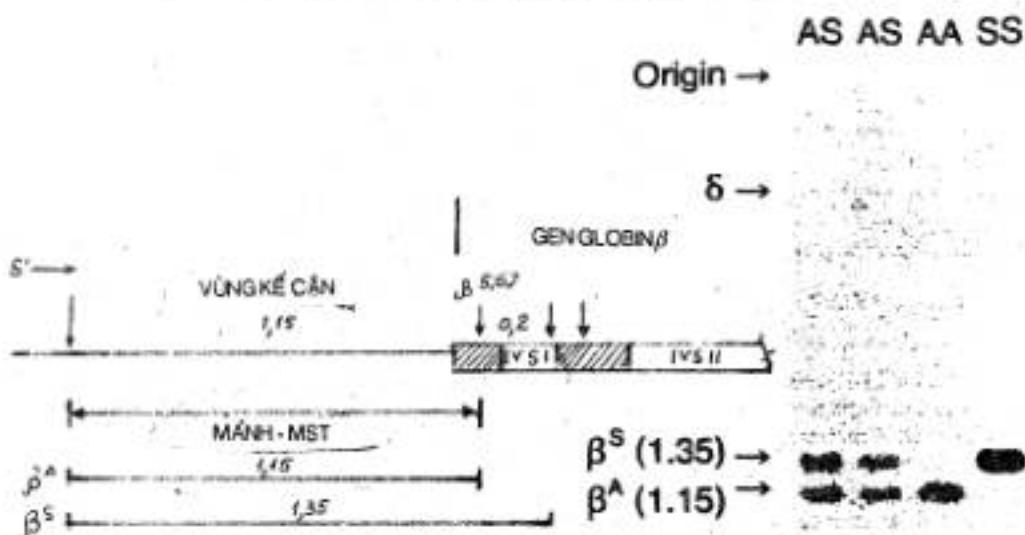


Số sinh mà nói thì phần lớn những thay đổi đơn nucleotid trong bộ gen không thể dễ dàng chứng minh bằng kỹ thuật thẩm Southern. Phương pháp đầu tiên chẩn đoán phân tử của bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm bao gồm việc sử dụng RFLP đã nổi ở trên năm kè bên tận cùng 3' của gen beta-globin. Loại phân tích ấy chỉ có hiệu quả trong một số gia đình và không phải bao giờ cũng suy ra pha một cách chắc chắn (xem trên và "Những rối loạn nhiễm sắc thể tự thân lặn" ở dưới). Một biện pháp khác đã được phát triển để chứng minh trực tiếp biến dị liềm liềm là dùng biến thể của kỹ thuật thẩm Southern trong đó cái mẫu dò lai hóa là một đơn nucleotid lisonucleotid tổng hợp có 19 bazơ, biểu hiện một sự phù hợp hoàn hảo cả với chuỗi βS hoặc βA (hình 58-9). Phương pháp nucleotid đơn có thể có hiệu quả trong những trường hợp khác trong đó một biến dị riêng biệt giải thích cho tỷ lệ bệnh trong quần chúng, nhưng cũng có hai bất lợi: một là phần lớn những bệnh gen là dị hợp tử ở mức phân tử, và đòi hỏi phải có những nucleotid đơn đặc hiệu cho mỗi một biến dị; hai là kỹ thuật quá phức tạp nên hạn chế việc áp dụng rộng rãi.

Hình 58-9. Phân tích thẩm Southern sử dụng những mẫu dò nucleotid đơn để chẩn đoán bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Những mẫu dò có 19 bazơ là Hb19A cho trình tự bình thường và Hb19S cho gen bệnh. Kiểu gen của cá thể được ghi bên trên mỗi dò và ADN được tiêu bằng enzym hạn chế. HbG1 biểu thị gen ADN globin bình thường đã được tạo clon. Phần trên của dò là chỗ co lai tạo không đặc hiệu (Theo Bl. Conner và cols, Proc Natl Acad Sci USA 80:278, 1983)



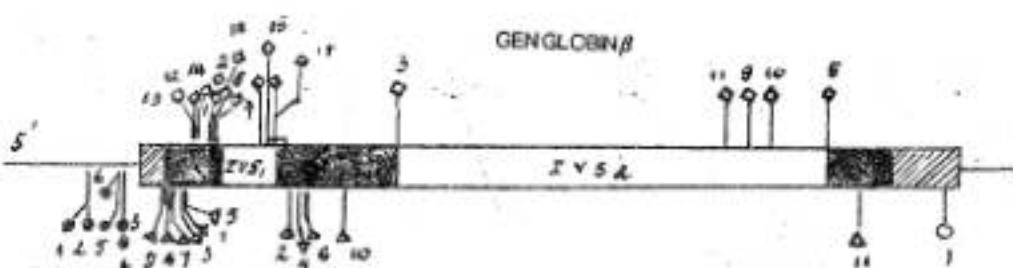
Hình 58-10. Phân tích thấm Southern để chẩn đoán mực tiếp biến dị globin hồng cầu hình liềm. Mùi tên chỉ các vị trí chứa Mst II bao gồm cả một cài tương ứng với các vị trí acid amin 5,6 và 7. Mảnh Mst II 1,15 kb là mẫu đối xứng trong bài. (Theo JC Chang, YW Kan, N Engl J Med 307:30, 1982)



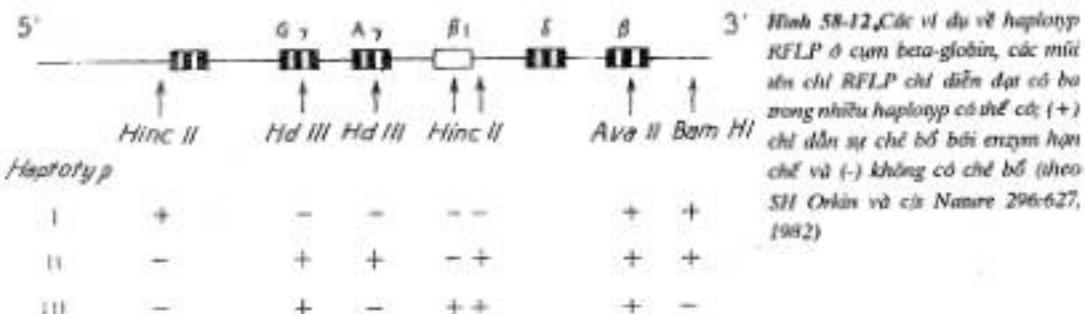
Một cách khác để phát hiện trực tiếp biến dạng hồng cầu liềm cho phép tránh những khó khăn kỹ thuật ấy. Một đoạn chuỗi nucleotid trong gen  $\beta^A$  là 5'-CCTGAGG-3' và chuỗi tương ứng trong gen liềm là 5'-CCTGTGG-3'. Sự thay đổi GAG thành GTG đã gây nên sự thay thế valin bằng acid glutamic. Enzym hạn chế Mst II cắt chuỗi 5'-CCTNAGG-3' và như thế sẽ cắt chuỗi  $\beta^A$  chứ không phải  $\beta^S$  ở vị trí ấy (hình 58-10A). Việc tiêu ADN của bộ gen bằng enzym Mst II cho một mảnh 1,15kb đối với gen bình thường và một mảnh 1,35kb

đối với gen  $\beta^S$ . Nếu sử dụng Mst II và mảnh beta-globin thích hợp như là mẫu đối ADN thì phân tích bằng thấm Southern sẽ cho phép xác định những kiểu gen AS, AA và SS (hình 58-10B). Đó là phương pháp tốt nhất để chẩn đoán trước khi sinh bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm nhưng không áp dụng được cho phần lớn những bệnh khác. Thực vậy, ít thấy một biến dị vừa gây bệnh lại vừa thông thường để ghi RFLP.

Tinh hồn tạp phân tử trong beta-thalassemia minh họa phần lớn của công việc phải làm khi áp dụng



Hình 58-11. Định vị biến dị gây nên bệnh thalassemia beta. Kí hiệu là như sau: ( ) thay đổi cơ cấu hay biến dị vô nghĩa; ( ) biến dị ghiệpARN; ( ) biến dị sao chép; ( ) biến dị chếARN (theo SE Antonarakis và cũ, Hum. Genet 69:1, 1986)



phân tích ADN để chẩn đoán gen. Những thay đổi nhỏ, đầu tiên là những thay đổi đơn nucleotid gây ra việc kết thúc sớm mạch và những nhiễu loạn ghép nối, là thông thường trong những allele thalassemia. Những biến dị liên quan đến các vùng điều hòa phía bên trên 5' hay tín hiệu polyadenyl hóa cũng gây nên bệnh thalassemia. Thật vậy người ta đã biết đến 17 biến dị nối ghép khác nhau, 10 biến dị dịch chuyển khung hoặc vô nghĩa khác nhau và 6 biến dị sao chép khung đối với gen beta-globin (hình 58-11).

Một cách tiếp cận để chẩn đoán gen của bệnh beta-thalassemia gồm đủ cả việc phân tích những RFLP trong cụm beta-globin. Những thay đổi như thế có thể tập trung vào trong một haplotyp cho mỗi nhiễm sắc thể (hình 58-12).

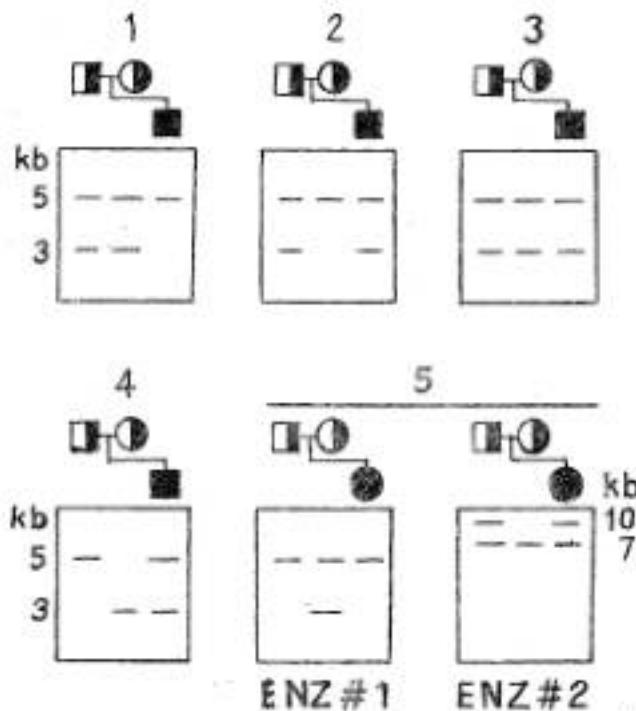
Cứ cho rằng việc phân tích haplotyp cung cấp nhiều tin tức thì việc chẩn đoán trước sinh có thể được thực hiện trong những trường hợp mà trước đó đã có một đứa trẻ mang bệnh. Nói chung mỗi biến dị có thể kết hợp với một haplotyp riêng biệt, và xảy ra trong một phân bố địa dư hạn chế. Ở những quần thể có lắp, phân tích huyết học để phát hiện di hợp tử và phân tích haplotyp có thể nhận ra những người mang bệnh và thiết lập được một pha gen cui như là để sàng lọc di hợp tử và để phòng bệnh thalassemia. Việc phân tích như vậy trở nên phức tạp hơn bởi sự hòa trộn những biến dị thalassemia khác nhau, do hậu quả của những di chuyển dân cư. Ví dụ trong những quần thể Hy Lạp và Ý ở tại Bắc Mỹ khó có thể làm việc chẩn đoán trước khi sinh bằng cách dùng phân tích haplotyp nếu một cặp vợ chồng trước đó chưa có một đứa con nào mắc bệnh để thiết lập pha. Chứng minh trực tiếp những gen biến dị bằng cách dùng những mẫu đòn nucleotid đơn, những cách tiêu bằng enzym hạn chế để chẩn đoán, hay bằng một số phương pháp khác, có lợi điểm hơn khi mà

những yêu cầu về cái đánh dấu thông tin và về việc xác định pha đã được loại bỏ. Dẫu sao, do tính không thuận nhất của những sai sót phân tử, cho nên mỗi giá dinh tương ứng với một phương án chẩn đoán cụ thể. Việc so sánh bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm mà ở đó chỉ có mỗi một biến dị để giải thích mọi thứ của kiểu hình một bệnh riêng biệt, với bệnh thalassemia trong đó tính không thuận nhất phân tử cực đoan liên quan đến việc sinh ra một kiểu hình riêng biệt, đã cung cấp những bài học quan trọng cho việc nghiên cứu những đặc điểm khác.

**NHỮNG RỐI LOẠN ĐƠN GEN KHÁC** Thuật ngữ tinh trội thể nhiễm sắc tự thân mô tả một chứng bệnh trong đó những cá thể di hợp tử có một kiểu hình bệnh rõ ràng đối với những rối loạn lặn nhiễm sắc thể tự thân, những cá thể di hợp tử vẫn khỏe mạnh mà chỉ những cá thể đồng hợp tử hay di hợp tử đa hợp mới có kiểu hình bệnh (xem chương 57). Những phân biệt đó vẫn quan trọng khi xem xét việc chẩn đoán phân tử những rối loạn đơn gen.

**Những rối loạn thể nhiễm sắc tự thân lặn**  
Việc phân tích ADN những tế bào phôi đời khi cung cấp một cơ hội cho việc chẩn đoán trước sinh những rối loạn thể nhiễm sắc lặn như bệnh thiếu hụt alpha1-antitrypsin, phenylketon niệu (phenylketon) và xơ nang. Mặc dù những bệnh ấy tiêu biểu cho một loạt gánh nặng bệnh tật và dù ít đối với chúng có nguy cơ, muôn hay không muốn chọn việc chẩn đoán trước sinh, những bệnh ấy vẫn minh họa những nguyên lý liên quan đến những rối loạn thể nhiễm sắc tự thân lặn. Giả định về một loại gia đình bị phenylketon niệu được minh họa trong hình 58-3.

Phenylalanin hydroxylase là enzym thiếu trong phenylketon và ít nhất phát hiện được tam RFLP bằng cách sử dụng ADN đã tạo clon đối với gen.



Hình 58-13. Những gia đình già dinh có một đứa con bị mắc phenylketonuria. Các thí dụ đơn giản nhưng thực tế về phân tích thăm Southern bằng cách dùng ADNc của phenylalanin hydroxylase như là một mẫu đó. Các gia đình được đánh số bên trên và có thể những mảnh hàn chẽ được ghi bằng kilobase đơn vị trong bài.

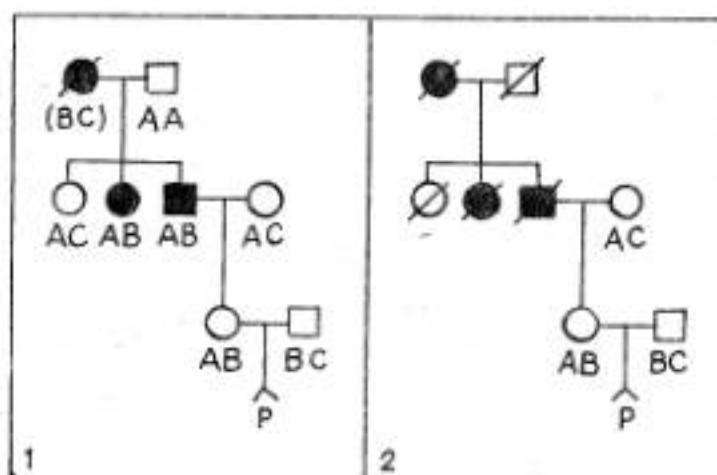
Mỗi gia đình được mô tả có một đứa con bị phenylketonuria. Đối với gia đình một, việc phân tích là có giá trị thông tin và có thể suy ra pha: cả hai bố mẹ đều là dị hợp tử cho một RFLP, và đứa con bị bệnh đầu tiên cho thấy là mảnh 5 kb nằm cùng với gen bệnh ở cả cha lẫn mẹ. Đối với gia đình hai, việc phân tích chỉ có giá trị thông tin ở người bố. Đối với gia đình ba, cả bố mẹ đều dị hợp tử với RFLP, nhưng không xác định được pha một cách thích hợp và việc phân tích chỉ có giá trị thông tin một phần. Đối với gia đình bốn, việc phân tích không có giá trị thông tin mới bởi vì cả hai bố mẹ đều đồng hợp tử ở vị trí RFLP. Đối với gia đình năm, toàn bộ thông tin có thể thu được bằng cách sử dụng hai RFLP bởi vì người cha có giá trị thông tin với một phân tích và người mẹ có giá trị thông tin với phân tích kia. Vì hơn một RFLP có giá trị thông tin tiềm năng nên phân tích các gia đình là hoàn toàn có giá trị thông tin và có thể cung cấp chẩn đoán trước khi sinh cho đa số gia đình trước đó có một đứa con bị bệnh. Phân tích ADN cũng có thể phát hiện những người thân thích dị hợp tử như cô chú và con cái trong gia đình có đứa con mắc bệnh.

Trong trường hợp thiếu hụt alpha<sub>1</sub>-antitrypsin chẩn

đoán kiểu gen chinh xác và việc phát hiện dị hợp tử có thể làm được sau khi sinh bằng điện di protein. Một số nhỏ biến dị, đầu tiên là alen Z một thay đổi đơn nucleotid gây nên việc thay thế một acid amin), giải thích cho phần lớn các trường hợp của bệnh. Chẩn đoán trước khi sinh có thể tiến hành bằng cách dùng các mẫu DNA đơn để phân biệt sự truyền alen Z hay alen thường từ mỗi bố mẹ cho bào thai. Thêm nữa là tình trạng mất các băng liên kết có liên quan đến một RFLP, xảy ra tại vùng kodô 5' của gen alpha<sub>1</sub>-antitrypsin và sự hiện diện của một haplotype RFLP riêng biệt ở vùng này thực sự là chẩn đoán sự có mặt của alen Z. Mức độ mất các băng liên kết đó là không hay gặp. Do có khả năng xác định trong quần thể những alen đặc hiệu đối với alpha<sub>1</sub>-antitrypsin, nên cũng có thể làm chẩn đoán trước khi sinh cho một đội vợ chồng cũng có kiểu gen MZ ngay cả khi họ chưa có đứa con nào bị mắc bệnh trước đó.

Việc chẩn đoán bằng những mẫu đó ADN không được dùng rộng rãi đối với các rối loạn thể nhiễm sắc thể lặn lẩn, nhưng việc xác định những cái đánh dấu ADN gần gen xơ nang có thể làm thay đổi tính thể ấy. Gen sinh u (oncogen) *met* và một cái đánh dấu ADN ngẫu nhiên liên kết chất chẽ (khoảng 1

Hình 58-14. Các gia đình già định bệnh Huntington A, B và C nếu liên kết ADN với RFLP phát hiện bằng mẫu DNA. Những ký hiệu đặc là các cá thể có triệu chứng và P chỉ một trường hợp có thai; xem trong bài.



cM) với gen xơ nang trên thể nhiễm sắc 7. Những cái đánh dấu ADN ấy đã cho cơ hội chẩn đoán trước khi sinh và phát hiện dị hợp tử trong những gia đình có xơ nang. Nguyên lý cũng tương tự như những cái đánh dấu liên kết với phenylketonuriu (hình 58-13) trừ khi xảy ra bất chéo giữa các đánh dấu ADN và gen xơ nang. Trong cố gắng tiến hành chẩn đoán trước khi sinh ở một gia đình đã có một đứa con bị, thì có bốn cơ hội để có bất chéo, hai ở đứa con mắc đầu tiên được dùng để xác định pha ở bố mẹ và hai đối với bào thai. Nếu một cái đánh dấu ADN liên kết ở cách gen bệnh 1 cM thì nguy cơ chẩn đoán sai là gần 4%. Cho nên việc chẩn đoán liên kết kiểu týp ấy đòi hỏi những cái đánh dấu RFLP nằm sát với gen biến đổi. Những cái đánh dấu ADN như vậy cho phép phát hiện dị hợp tử trong những gia đình bị bệnh chứ không phải trong quần thể chung.

Một dạng thể nhiễm sắc thay đổi lặn hiếm thấy của thiếu hụt hormone sinh trưởng là do khiếm khuyết đồng hợp tử của gen hormone sinh trưởng. Rối loạn ấy cho một ví dụ về lợi ích của việc phân tích phân tử. Trước tiên, phân tích ADN có thể xác định nguyên nhân của tình trạng giảm phát triển nặng ở một đứa trẻ như vậy. Thứ hai, việc phân tích có một ý nghĩa tiền lượng vì những đứa trẻ như thế thường hay sản xuất ra kháng thể đối với hormone sinh trưởng ngoại lai và có thể dễ kháng đối với trị liệu thay thế hormone sinh trưởng. Thứ ba, việc phân tích xác nhận đó là một sai sót lặn với một nguy cơ tái phát cao. Thứ tư, phân tích ADN đã làm có khả năng

chẩn đoán trước khi sinh cho những gia đình như vậy. Phân tích ADN cũng có ích cho chẩn đoán trước khi sinh đối với những rối loạn thể lặn như thiếu hụt carbamylphosphat synthetase trong đó hoạt động enzym không biểu lộ trong những tế bào máu ối nuôi cấy.

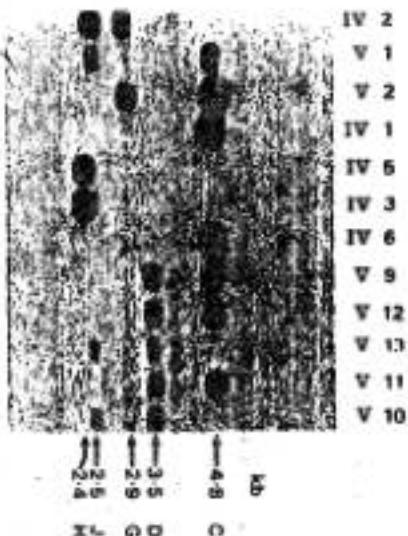
Phân tích ADN có ít kết quả hơn khi có thể do được enzym thiếu hụt trong tế bào máu ối và những kỹ thuật chẩn đoán trước sinh đã được thiết lập rõ ràng. Những thử nghiệm sinh học như những thử nghiệm enzym làm cho có thể phát hiện ra chức năng khiếm khuyết mà không cần chú ý đến tính hỗn tạp của sai sót phân tử. Ví dụ chẩn đoán trước sinh và phát hiện dị hợp tử trong những rối loạn tăng trü tại lysosome như bệnh Tay-Sach có lẽ không bị ảnh hưởng gì bởi việc tạo clon của các gen biến đổi.

**Những rối loạn thể nhiễm sắc thay đổi lặn**: Người ta đã tạo được clon của một số gen liên quan đến những rối loạn thay đổi lặn như: bệnh thalassemia, cảm thụ với lipoprotein có tỷ trọng thấp (LDL) và antithrombin III là hai ví dụ... Đối với cảm thụ LDL, tính hỗn tạp gen là thông thường; phân tán những trường hợp tăng cholesterol huyết già dinh là do di truyền những alel biến đổi hơn là biến đổi mới. Ít nhất một RFLP đã được xác định bằng cách sử dụng những mẫu DNA đối với cảm thụ LDL, nên trong một số trường hợp đã có thể làm được việc chẩn đoán trước khi có triệu chứng. Đã nhận biết được những cái đánh dấu ADN liên kết với bệnh Huntington và với bệnh thận đa nang ở người lớn cho đến năm 1985

những cái đánh dấu ADN gần nhất là ở khoảng từ 2 đến 6 cm cách địa điểm của bệnh. Mặc dù những cái đánh dấu ấy là phương tiện nghiên cứu chủ yếu nhưng những bài chéo xảy ra làm phiền phức thêm ứng dụng lâm sàng của chúng. Cần phải nhận biết những cái đánh dấu ADN gần sát hơn hoặc chính những gen của bệnh. Đối với bệnh Huntington thường chẩn đoán trước khi có triệu chứng không được bồi nó dẫn đến một cảnh nặng về tâm lý cho những cá nhân mắc bệnh, nhưng vẫn có thể làm chẩn đoán trước khi có triệu chứng và trước khi sinh cho rối loạn ấy. Những giả định về các gia đình có bệnh Huntington và những phân tích haplotyp dựa trên RFLP được trình bày trong hình 58-14. Với minh họa ấy, giả thiết rằng cái đánh dấu ADN cách gen bệnh 3cm và khả năng có bài chéo trong giám phán ở nam hoặc nữ sẽ là 3%. Trong gia đình một, việc phân tích có giá trị thông tin và alien bệnh Huntington cũng pha với haplotyp B. Có thể dự đoán với độ chắc chắn khoảng 97% là người mẹ mang thai có thụ hưởng bệnh Huntington và việc chẩn đoán trước khi sinh có độ chính xác 94%. Trong gia đình hai, nhiều cá thể đã chết và không thể làm chẩn đoán trước khi có triệu chứng cho người phụ nữ có thai mặc dù cũng có thể làm được một dạng chẩn đoán trước sinh. Nếu bào thai thụ hưởng haplotyp B (của mẹ) từ người mẹ, thì có nguy cơ lớn bị bệnh Huntington trong khi nguy cơ mắc bệnh Huntington thấp hơn nếu bào thai thụ hưởng haplotyp A (của bà) từ người mẹ. Nếu tất cả lứa có thai của cặp vợ chồng mà phải hủy thai có haplotyp BB hay BC, còn giữ những thai có AB hay AC thì phải hủy một nửa lứa mang thai. Sự rủi ro truyền bệnh Huntington sẽ giảm nhưng vẫn không làm bớt được sự rủi ro của người mẹ. Bằng cách tiếp cận như vậy những lứa có thai bị hủy có khả năng bị bệnh.

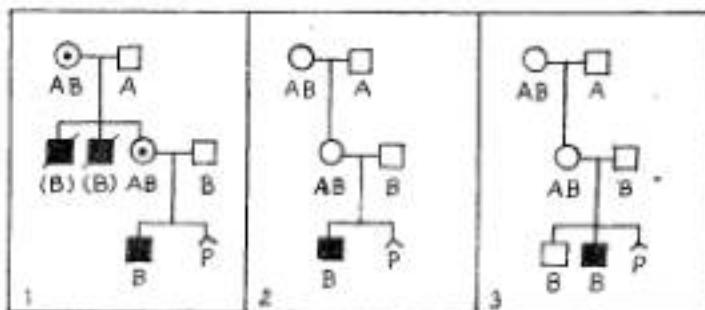
Huntington ở khoảng nửa số gia đình mà trong đó bố mẹ bị nhưng có thể chúng không bị trong nửa số gia đình mà bố mẹ không bị. Bởi vì những cá thể mắc bệnh chết non nên những hoàn cảnh như vậy trong gia đình là thông thường. Những hoàn cảnh đối với bệnh thận da nang người lớn cũng tương tự, nhưng khác là chẩn đoán tiến triển bằng dùng siêu âm thận nói chung là chính xác. Một cái đánh dấu mới đã đang kết quả sự biến thiên chiều dài trong những dải chuỗi nối sau nhau được lặp đi lặp lại thì liên kết mật thiết với địa điểm bệnh

*Hình 58-15. Việc phân tích bằng thẩm Southern ở một gia đình bị bệnh thận da nang người lớn. Các alien C, D, G, J và H được phát hiện bằng một mẫu DNA liên kết và đa dạng cao. Những chỉ dẫn bên trên mỗi dải nói đến các vị trí của pha hệ và mỗi người có alien C cũng có bệnh da nang. (Trích từ ST Reeder và ca, Nature 317: 542, 1985)*



thận da nang người lớn (hình 58-15). Việc có được những mẫu DNA liên kết cho ta có hội để chẩn đoán trước sinh bệnh thận da nang người lớn, nhưng chưa xác định được khả năng chấp nhận thử nghiệm trước sinh bệnh trong những gia đình bị bệnh.

Có thể nhận biết một số những đặc điểm chung đối với những rối loạn trội thế nhiễm sắc thể. Trong những ví dụ như các khiếm khuyết của cảm thụ LDL, trong đó tính không thuận nhất phần tử là thông thường, thì việc phân tích haplotyp bằng các RFLP là có ích. Trong những trường hợp như bệnh Huntington, ở đó đa số lứa của bệnh có thể xảy ra ở con cái từ một hay ít biến dị (tức là tính không thuận nhất phần tử bị hạn chế hay không có) điều quan trọng là phải tạo được con cho gen bệnh và nhận ra sai sót phần tử. Việc xác định trực tiếp biến đổi cho khả năng tiến hành chẩn đoán trước khi có triệu chứng và trước khi sinh trong mọi trường hợp. Cũng phải dự kiến là việc phân tích ADN chỉ có lợi ích hạn chế trong những rối loạn như tình trạng lùn lùn sần sụn, trong đó phần lún bệnh là do những biến đổi mới. Không có cơ hội nào để nói



Hình 58-16. Những gia đình với bệnh ua chảy máu A. Các Haplotype A và B là dựa trên các RFLP phát hiện bằng cách dùng gen yếu tố VIII như là một mẫu đó. Những hình vuông đặc là nam bị bệnh; vòng trong có chấm ở giữa là nữ mang bệnh; P-mang thai; xem trong bài.

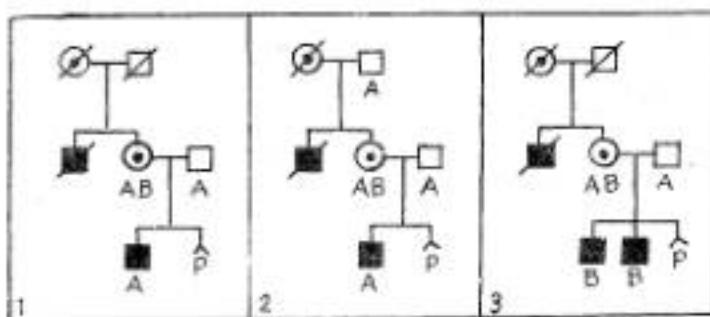
trước về sự xuất hiện những biến dị mới và việc chẩn đoán phân tử trước sinh không làm được đổi với những ca biến dị mới bởi vì một thử nghiệm phải phát hiện được tất cả mọi sai sót phân tử và sẽ phải được dùng trong mọi trường hợp có thai. Như vậy tạo clon cho gen loạn sản sụn sẽ không cho một lựa chọn thực tiễn nào cho việc phát hiện trước khi sinh trong phân lớn các trường hợp. Hơn nữa, chẩn đoán bằng phân tích ADN có lẽ bị cản trở bởi tính không thuận nhất phân tử lạn rộng trong những rối loạn như hội chứng Marfan, xơ cứng, và những bệnh khác mà thường chỉ có một ít cá thể bị mắc trong mỗi gia đình. Chẩn đoán phân tử đặc biệt phức tạp trong những rối loạn dinh dưỡng do gen collagen vì kích thước và độ phức tạp của các gen và mức độ không thuận nhất phân tử (xem chương 319). Mọi số biến dị ở một gen collagen gây những rối loạn trội thế nhiễm sắc thể, trong khi những biến dị khác trong cùng gen ấy gây nên những hình lặn thế nhiễm sắc thể.

Những rối loạn liên kết X cũng áp dụng những nguyên tắc có tái biến cho những rối loạn liên kết X đã có gen tạo clon như trong thiểu hụt yếu tố VIII (bệnh ua chảy máu A) hay yếu tố IX (bệnh ua chảy máu B). Sự kiểm soát, sự phân bố đại thể lại gen hay biến dị ngẫu nhiên bên trong một vị trí enzym hạn chế cho phép phát hiện trực tiếp sự biến dị trong một vài trường hợp. Một cách khác, có thể cần phải dựa trên việc phân tích liên kết bằng cách dùng RFLP được phát hiện với gen đã tạo clon dùng làm một mẫu đó. Việc phân tích ở nam giới xác định pha liên kết giữa RFLP và gen bệnh ngay cả khi nam giới không truyền bệnh vì nam chỉ có một nhiễm sắc thể X. Hình 58-16 nêu ra những gia đình già định với bệnh ua chảy máu A trong đó gen

tạo clon của yếu tố VIII đã được dùng như mẫu đó ADN. Trong gia đình một, việc phân tích có giá trị thông tin và pha (gen ua chảy máu với haplotyp B) có thể được suy ra từ việc phân tích đứa cháu bị bệnh hay người ông không mắc bệnh. Gia đình hai minh họa những cái lợi của việc phát hiện trực tiếp các biến dị so sánh với việc phân tích RFLP, khi không rõ là liệu ca có liên quan là kết quả của di truyền hay của biến dị mới. Có thể xác định xem ngoài phụ nữ có thai là dị hợp tử chỉ khi có thể phát hiện biến dị trực tiếp mà không phải bằng phân tích RFLP. Nếu không phát hiện trực tiếp được biến dị thì việc thử tính chất dị hợp tử của người đàn bà ấy sẽ phụ thuộc vào việc phân tích hoạt tính của yếu tố VIII và kháng nguyên.

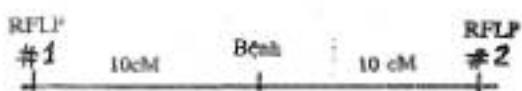
Có thể làm chẩn đoán trước khi sinh cho gia đình hai bằng cách xác định người mẹ có phải là người mang hay không; chỉ có thai giới nam có haplotyp B mới bị nhiều nguy cơ hơn và nếu người mẹ không mang mầm bệnh thì thai nam giới không có nguy cơ. Trong gia đình ba có hai anh em trai, một bị một không, đều thụ hưởng cùng haplotyp. Vì khả năng có bất chéo bên trong gen yếu tố VIII là thấp, nên có lẽ đứa trẻ bị bệnh là kết quả của biến dị mới, mẹ không phải là người mang và sự mang thai không có nguy cơ có ý nghĩa đối với một biến dị mới thứ hai. Vì bất hoạt ngẫu nhiên hàng tia X làm phức tạp thêm cho việc phát hiện dị hợp tử đối với những bệnh liên kết X khi dùng những thử nghiệm enzym, nên nếu có điều kiện thì nên dùng phân tích ADN để phát hiện dị hợp tử.

Một số những rắc rối trong việc dùng phân tích liên kết để xác định pha liên kết đối với một rối loạn liên kết X già định được minh họa trong hình 58-17.



Hình 58-17. Những vấn đề liên quan đến việc xác định pha của liên kết bằng cách dùng một mẫu liên kết X. A và B là các haplotype dựa trên các RFLP phát hiện được bằng cách sử dụng một ADN đánh dấu cách cù điểm bệnh 10cM. P-mang thai; Xem trong bài.

Hình 58-18. Sơ chứng minh áp dụng của các dấu hiệu liên kết nằm kề đối với một bệnh có liên kết X; xem trong bài



#### MỘT DẤU ẨN CÓ THÔNG TIN

- 100% GIA ĐÌNH, 90% CHÍNH XÁC
- HAI DẤU ẨN CÓ THÔNG TIN
- 81% GIA ĐÌNH, 89% CHÍNH XÁC
- 18% GIA ĐÌNH, KHÔNG CHẨN ĐOÁN

Trong môi trường hợp ngoài phụ nữ có thai là người bắt buộc mang gen bệnh và cái đánh dấu ADN nằm ở 10cM cách địa điểm bệnh. Trong gia đình mọi, xác suất haplotype A ở cùng với gen bệnh tại người mẹ là 90 dựa vào những kết quả thấy ở cháu trai, và việc chẩn đoán trước khi sinh ở hai giới có thể chính xác khoảng 81% bởi vì có sự bất định kết hợp đối với pha và khả năng bất chéo cho bào thai. Gia đình hai ý như gia đình một trừ việc có thông tin về haplotype ở người ông, cho thấy gen bệnh là cùng pha với haplotype B ở người mẹ. Dựa trên bị bệnh trong gia đình phải là kết quả của một bất chéo và việc chẩn đoán trước khi sinh trong nam giới chính xác khoảng 90%. Chú ý là các bào thai có haplotype A được dự báo là bị bệnh đối với gia đình một và

bình thường đối với gia đình hai. Đối với gia đình ba thì xác suất để pha liên kết haplotype với sien bệnh là 99 vì hai con trai bị bệnh có biểu hiện cùng pha (chú ý sự khác biệt với gia đình một chỉ có một con bị bệnh). Độ chính xác của chẩn đoán trước khi sinh ở nam giới vào khoảng 90%. Những nguyên lý tương tự được áp dụng trong xác định pha với những cái đánh dấu nhiễm sắc thể thận.

Hình 58-18 mô tả những cái lợt của hai cái đánh dấu liên kết nằm kề, cũng sử dụng tính di truyền liên kết X như là một ví dụ. Hãy cho rằng mỗi cái đánh dấu ở cách địa điểm bệnh 10cM, việc chẩn đoán trước khi sinh có thể tiến hành với độ chính xác 90% khi chỉ một dấu có giá trị thông tin. Nếu cả hai dấu có thông tin thì sẽ có 20% khả năng có bất chéo giữa hai cái đánh dấu giá trị ADN và khoảng 1% có bất chéo kép. Như vậy đối với khoảng 1/5 gia đình, việc phân tích sẽ không cho kết luận nhưng việc phân tích như vậy có thể chính xác đến 90% nếu pha liên kết được bảo tồn giữa hai cái đánh dấu nằm kề bên.

**NGUYỄN TẮC CHỈ ĐẠO LÂM SÀNG** Một số bệnh trong đó phân tích ADN có lợi, được nêu trong bảng 58-2. Những nghiên cứu phân tử nếu được đề nghị làm đối với những gia đình mắc những bệnh ấy như là lời khuyên và đánh giá trước khi sinh đẻ. Phải trả máu để làm ADN với những người mắc bệnh Huntington, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, xơ nang và bệnh thận đa nang. Không có ADN từ những cá thể bị bệnh hay từ những thành viên có tuổi hơn trong gia đình có thể cần trả việc thử nghiệm chẩn đoán gen đối với những thành viên ít tuổi hơn trong gia đình.

Bảng 58-2. Vai trò của phân tích phân tử trong chẩn đoán bệnh gen

Bệnh	Phát hiện	RFLP với mẫu	RFLP với gen	Bàn luận
	dị	dị	dị	kết
Thiếu máu hồng cầu hình liềm	++++			Phân tích Mat II
Thalassemia beta	++	++		Rất không thuận nhất
Thalassemia alpha	+++	+		Nhiều khiếm khuyết
Bệnh da chảy máu A	+	++	+	
Bệnh da chảy máu B	+	++	+	
Phenylketon niệu		++++		
Alpha 1 antitrypsin ZZ	++	++		
Thiếu hụt antithrombin III	+	++		Thủ sinh học có giá trị
Tăng cholesterol già dinh	+	++		Thể hiếu
Thiếu hụt hormone sinh trưởng	+			
Hội chứng Lesch-Nyhan	++	++		Phát hiện dị hợp tử
Retinoblastoma			+++	Thể di truyền
Bệnh Huntington			+++	Tri hoán hòn là quan tâm đạo đức
Loạn dưỡng có tăng trương lực			++	
Bệnh thận đa nang người lớn			+++	
Thiếu hụt transcarbamoylase ornithin	+		+++	Trước khi để và dị hợp tử
Thiếu hụt carbamylphosphat synthetaza			+++	
Viêm vòm mạc sắc tố liên kết X			+++	
Hội chứng X đẽ gãy			+++	
Bệnh xơ nang			+++	

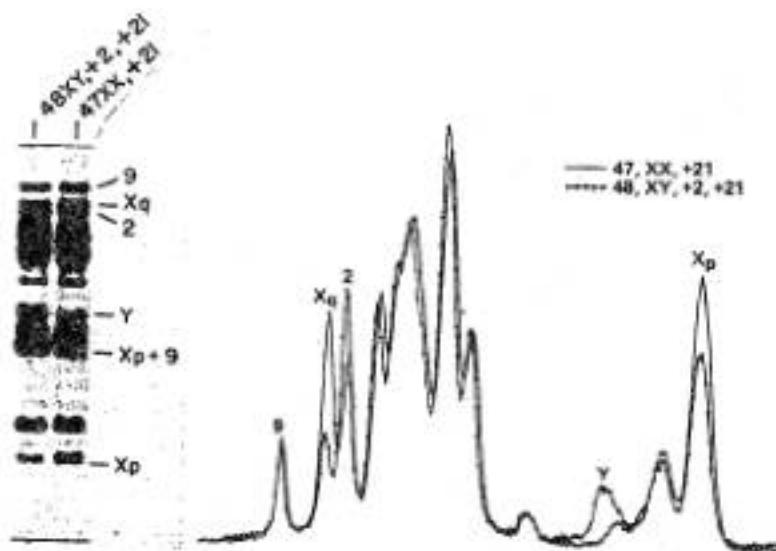
\* Ký hiệu + chỉ độ quan trọng tương đối của cách tiếp cận vào cuối năm 1985. Thêm những bệnh và những clon mới và những kỹ thuật sẽ mở rộng và làm thay đổi nhanh chóng bảng trên.

Nói tóm lại việc phân tích bằng RFLP với một cái đánh dấu liên kết là bổ ích và phân tích RFLP với gen bệnh như mẫu đ�断 thì tốt hơn; phát hiện trực tiếp biến dị là tối ưu nhưng khó hơn bởi vì nó đòi hỏi cả việc phân lập bản thân gen và một phương pháp xác định từng gen một. Các ví dụ cũng làm rõ bắt tinh chất phức tạp của việc xác định những biến dị mới, việc xác định tình trạng dị hợp tử, việc xác lập pha liên kết và việc biết chắc chắn liệu sự phân tích

liên kết có giá trị thông tin hay không.

**TÉ BÀO GEN HỌC PHÂN TỬ** Những kỹ thuật tái tổ hợp ADN cung cấp cái cầu giữa những rối loạn đơn gen và gen học tế bào (xem chương 60). Những biến đổi gen đi từ những thay đổi đơn bazô đến thêm hay bớt cả một nhiễm sắc thể. Ví dụ như một số bệnh nhân bị loạn dưỡng cơ kiểu Duchenne có những bất thường lớn về tế bào gen, một số bệnh nhân khác có những thiếu sót lớn về ADN mà phân

**Hình 58-19.** Ví dụ về phân tích định lượng bằng cách dùng những dòng tế bào bất thường về một mồi gen tế bào học. Kỹ thuật thẩm Southern được thực hiện bằng cách dùng một mẫu DNA có phản ứng chéo với các trình tự DNA của bộ gen ở nhiễm sắc thể khác nhau bao gồm cả X và Y. Thành phần nhiễm sắc thể được chỉ rõ bên trên mỗi dải trong cột A. Những đường biểu diễn đậm được vẽ trong phần B với những khác biệt về định lượng cho các vị trí DNA trên nhiễm sắc thể 2, Xp, Xq và Y, nhưng với định lượng tương tự đối với một vị trí trên nhiễm sắc thể 9. (Theo TSSu và c/c, Am J. Hum Genet 36:954, 1984).



tích tế bào gen vẫn có vẻ bình thường coi như là một số khuyết điểm minh là chỉ có những thay đổi đơn base.

Những bất thường gen tế bào có thể được nghiên cứu bằng cách dùng kỹ thuật thẩm Southern hay lai tạo *in situ*. Kỹ thuật thẩm Southern có thể được dùng để phân tích định lượng đối với bất kỳ đoạn ADN đơn đặc nào như ví dụ trong hình 58-19. Đối với bất kỳ khuyết điểm nào, sao đôi hay chuyển chỗ nhiễm sắc nào đều có thể xác định xem có một mẫu DNA riêng biệt nào rơi vào bên trong một vùng bất thường không. Thật vậy, việc phân tích bằng ADN phát hiện ra những khuyết điểm hợp tử quái nhóc có thể thấy được bằng những kỹ thuật gen tế bào thông thường. Ví dụ khoảng một nửa số bệnh nhân có hội chứng Prader-Willi có khuyết điểm hay những bất thường khác tại phần ngoài cánh dài của thể nhiễm sắc 15. Những nghiên cứu phân tử ở những bệnh nhân có tế bào gen bình

thường ấy có thể nhận thấy những khuyết điểm quái nhóc có thể phát hiện vi thể được. Đối với mục đích nghiên cứu, kỹ thuật thẩm Southern có thể được áp dụng để phân tích những tế bào lai tự thân có chứa những thể nhiễm sắc chuyển chỗ hay xấp xỉ lai, tách khỏi tế bào bình thường. Với những kỹ thuật ấy có thể khu trú bắt ký một cái đánh dấu ADN nào có liên quan với mọi điểm gây gen học tế bào.

Kỹ thuật lai ghép *in situ* bao gồm việc sử dụng những mẫu DNA phóng xạ để ủ lại trực tiếp với ADN thể nhiễm sắc trên những phiến đĩa mờ cố định. Cách ủ như vậy có thể phát hiện bằng những kỹ thuật tự chụp phóng xạ trên những vùng thể nhiễm sắc có chứa các chuỗi ADN bổ sung đơn đặc. Về lâm sàng, kỹ thuật có thể được dùng để xác định sự có hay vắng mặt một đoạn ADN bên trong một nhiễm thể sắc bất thường và do đó xác định xem một đoạn có nhiều khuyết điểm hay chứng minh

vị trí của một đoạn ADN có liên quan đến một điểm gây chuyển đổi đã căn bằng. Phân tích ADN công đã được dùng để phát hiện những chuỗi đặc hiệu thể nhiễm sắc Y ở nam giới 46XX hay ở người ái nam ái nữ thực có 46XX (xem chương 333).

#### UNG THƯ HỌC PHÂN TỬ

Có ít nhất ba loại thay đổi phân tử đã được biết là có liên quan với các khối u ở người, chúng đều làm thay đổi hình thức biểu hiện của các gen sinh u (xem chương 59). Những cái ấy bao gồm thay đổi đơn bazô ở trong vùng mã của các oncogen bình thường, sự khuyếch đại số bản sao và những chuyển đổi thể nhiễm sắc với các điểm gây bên trong hay kẽ các oncogen. Mỗi thay đổi đó có thể nhận biết bằng kỹ thuật thăm Southern. Việc phân tích ADN khối u để tìm những thay đổi trong chuỗi oncogen, tìm sự khuyếch đại oncogen và những chuyển đổi thích đồng mã cuối cùng có thể cung cấp thông tin về chẩn đoán và điều trị cho từng cá nhân người bệnh.

Những khối u khác kết hợp với sự mất chức năng của cả đôi aleen ở những vị trí đặc hiệu trong bộ gen ví dụ ở những vùng của bộ gen mà bình thường hoạt động để loại bỏ sự hình thành khối u. Nếu một aleen bình thường cho một gen như vậy đã bị bắt buộc bởi sự kiện thế nhất thì việc mất hay thay đổi một đoạn của thể nhiễm sắc khác trong vùng ấy sẽ gây mất chức năng loại bỏ. Điều này được chứng minh lần đầu tiên ở sự việc kết hợp retinoblastoma với một vùng của thể nhiễm sắc 13q và sau đó được chứng minh đối với thể nhiễm sắc 11p trong khối u Wilm. Việc mất một gen chức năng thứ hai thường liên quan đến một cơ chế tác động đến ADN kẽ bên (tức khiếm khuyết) về bảo gen. Có thể so sánh ADN khối u và ADN không định dạng của cùng một cá thể và suy ra xem liệu việc mất tinh chất di hợp từ cá xâm ra ở gần địa điểm "loại bỏ hay không". Trong trường hợp bệnh retinoblastoma di truyền trội, phân tích liên kết bằng cách sử dụng những cái đánh dấu ADN là có ích trong tư vấn di truyền học và việc phân tích di hợp từ của một khối u có thể được dùng để xác định phu liên kết, mà alien được giữ lại đánh dấu thể nhiễm sắc sai sót và alien mất đi đánh dấu nhiễm sắc thể cấu trúc bình thường.

**VIRUS VÀ VI KHUẨN HỌC CHẨN ĐOÁN** Nếu như mọi vi sinh đều có bộ gen ADN hay ARN có

thể phát hiện được bằng các kỹ thuật lai ghép acid nucleic. Như đã bàn luận bên trên các kỹ thuật lai ghép đó nhạy và và đặc hiệu và trên những bệnh phẩm của người như phän, nước tiểu, máu và sinh thiết mô, chúng được dùng để phát hiện những chuỗi acid nucleic từ các vi sinh vật. Những kỹ thuật ấy đã được chứng minh là đặc biệt thích hợp cho việc chẩn đoán cytomegalovirus, rotavirus, virus Epstein-Barr và các virus khác.

**NHỮNG ỨNG DỤNG KHÁC** Những mảnh ADN lai ghép với các chuỗi phức tạp, lặp đi lặp lại và đa dạng cao trong bộ gen, có thể được dùng để xác định những khác biệt về đa dạng giữa các cá thể trong một phân tích đơn vị ngay cả khi mỗi mảnh biến thể chưa dễ dàng gán ngay cho một vị trí đặc biệt nào trên thể nhiễm sắc đặc biệt. Loại phân tích ấy rất có ích để nhanh chóng phát hiện tinh không đồng nhất giữa các cá thể. Ví dụ một phân tích thăm Southern đơn giản có thể phân biệt giữa hai con sinh đôi không đồng nhất, và giữa các tế bào người nhân và tế bào người cho trong ghép tủy xương. Những thử nghiệm ấy có những lợi điểm to lớn hơn những cái đánh dấu gen học thông thường và có thể có ích để thử quan hệ cha con về một phương tiện y pháp để tìm liên quan giữa các cá nhân với những mẫu tinh dịch, máu, và chân tóc. Định тип mõi ở các địa điểm HLA cũng có thể làm được bằng cách dùng những RFLP và những nghiên cứu ADN như vậy có thể hỗ trợ hay thay thế cho các kỹ thuật miễn dịch.

**NHỮNG SẢN PHẨM LÂM SÀNG TỪ ADN TÁI TỐ HỢP** Những chuỗi ADN tạo clon được dùng để tổng hợp protein và peptid. Lợi điểm chủ yếu của chiến lược ấy là khả năng sản xuất được số lượng không hạn chế một sản phẩm tinh khiết và tránh được sự nhiễm các mầm bệnh. Việc sản xuất có thể từ vi khuẩn nấm men.

Vì khuẩn không nối ghép ARN thông tin của tế bào cấp cao một cách đúng đắn cho nền vùng mã thường được cung cấp như là những clon ADNC hay là những chuỗi ADN tổng hợp. Vùng mã phải được liên kết với những đoạn ADN vi khuẩn kiểm soát việc sao chép và khởi động của quá trình dịch mã. Những khó khăn chính gồm sự thiếu các cơ chế của tế bào cao cấp trong quá trình xử lý sau dịch mã. Phần lớn các protein vi khuẩn hay của tế bào cao cấp đều phải qua việc cắt và tiêu dạm tại chỗ tần cùng amin để loại bỏ methionin khởi động và nhiều cắt và tiêu protein khác có thể có liên quan

như trong việc sản xuất các hormone khác nhau từ gen proopiomelanocortin. Nhiều thể khác của việc biến đổi sau dịch mã gồm có cộng thêm carbohydrate, phosphoryl hóa, acyl hóa, hình thành những cầu 25, và carboxyl hóa phụ thuộc vitamin K. Những protein không thích hợp hay sử lý không hoàn chỉnh có thể không hoạt động bình thường và có thể trở thành kháng nguyên.

Những trở lực đó đã được khắc phục trong việc tổ hợp insulin người. Bình thường quá trình sản xuất insulin trưởng thành liên quan đến sự hình thành ba cầu disulfide trong một mạch da peptide đơn tiếp theo là sự cắt sé tiêu protein để loại peptide C và để mạch  $\alpha$  và mạch  $\beta$  liên kết với nhau. Một chiến lược là sản xuất những mạch  $\alpha$  và  $\beta$  riêng rẽ từ những chuỗi ADN tổng hợp. Về những mạch insulin trưởng thành không chứa những acid amin methionine và tryptophan (một điều kiện tính cờ và không bình thường) nên đã có thể loại bỏ chất methionine gây khó phát bằng phương pháp hóa học. Những mạch sẽ cho kết hợp với nhau và các cầu disulfide thích hợp sẽ hình thành *in vitro*.

Để sản xuất hormone sinh trưởng, peptide của vi khuẩn khôngavy methionine amin tận cùng khử protein. Kết quả là sản xuất ra một hormone sinh trưởng với một cận methionine thừa ở tận cùng amin. Mặc dù hormone sinh trưởng có methionine cũng có hoạt tính ở người, việc quan tâm đến những tác hại miễn dịch làm chậm sự đưa ra dùng đại trà. Hormon sinh trưởng là một thí dụ trong đó sản phẩm đưa ra dùng đại trà. Hormon sinh trưởng là một thí dụ trong đó sản phẩm tự nhiên được cung cấp cực ít và việc xảy ra bệnh Creutzfeldt-Jakob ở những bệnh nhân nhận hormone sinh trưởng phản ứng từ mổ người làm chủ ý đến những lợi thế tiềm tàng của sản phẩm ADN tái tổ hợp (xem chương 322). Sản xuất những sản phẩm của ADN tái tổ hợp trong tế bào mô nuôi cấy, cho phép né tránh nhiều hay phần lớn những quan tâm về xử lý sau dịch mã, nhưng khả năng bị nhiễm những mầm bệnh của người lại có thể lớn hơn. Yếu tố VIII và yếu tố IX sản xuất bằng những kỹ thuật tái tổ hợp ADN trong tế bào mô nuôi cấy vẫn có hoạt tính đông máu.

Một số protein làm bằng kỹ thuật tái tổ hợp ADN lại thích hợp hơn một số khác cho những ứng dụng lâm sàng. Những protein có trong tuần hoàn thi để điều khiển hơn trong trị liệu thay thế. Insulin, hormone sinh trưởng, các yếu tố đông máu, alpha 1-antitrypsin, antithrombin III và những protein huyết tương khác là những ví dụ về các sản phẩm có thể dùng trong trị liệu thay thế ngoài đường tiêu hóa.Thêm nữa là

những sản phẩm sinh học có hoạt tính trên hệ mạch hay trong khoảng ngoài tế bào có thể có những ứng dụng được lý học. Ví dụ các điều trị tiêu cục máu đông bằng chất có hoạt năng plasminogen kiềm mô đối với nhồi máu cơ tim cấp cho thấy một hứa hẹn lớn. Tương tự như thể các interferon ( $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ ), yếu tố hoại tử  $\alpha$  và interleukin 2 đã được đánh giá trong điều trị bệnh ác tính. Giá trị của những sản phẩm DNA tái tổ hợp phải hoạt động bên trong tế bào thì kém hơn. Mặc dù enzym tái tổ hợp có thể dùng trong trị liệu thay thế nhưng vẫn còn những vấn đề về mục tiêu tác động trong tế bào, đặc hiệu mở. Ví dụ những lượng lớn  $\alpha$ -galactosidaza A, và glucocerebrosidaza có thể sản xuất được để chữa bệnh Fabre và bệnh Gaucher nhưng các hệ thống phân phối chưa được chứng minh. Những protein mà không có cơ chế cho làm bảo và những protein cần cho hệ thống thận kinh trung ương không chắc đã thích hợp cho cách trị liệu thay thế như vậy. Trong khi phần lớn những sản phẩm ADN tái tổ hợp hiện đang được thử, chưa hoàn toàn biến đổi thành trạng thái trưởng thành, sau sai nết, nhưng phần lớn đều có hoạt năng sinh học. Kỹ thuật tái tổ hợp ADN cũng có ích để điều chế những thuốc thử cho chẩn đoán và vaccine. Những kỹ thuật cổ điển để sản xuất vaccine liên quan đến việc bắc hoại các hạt virus hoặc phát triển những chủng virus sống làm yếu đi, vẫn còn mang nhiều nguy cơ. Dù khi virus bắc hoại không hoàn toàn hay vaccine bị nhiễm bởi những virus khác. Hơn nữa những chế phẩm vaccine chống viêm gan B từ huyết tương người có thể bị dính những protein gây phản ứng ở những cá thể dị ứng. Những chủng virus sống bị làm suy yếu có thể bị thay đổi và có thể gây nên bệnh ở những người nhận có nguy cơ về mặt miễn dịch học. Sản xuất những protein virus bằng các kỹ thuật tái tổ hợp có thể cung cấp những kháng nguyên chấp nhận được để làm vaccine. Đã có được vaccine đối với virus chống bệnh lở mồm long móng ở trâu bò và kháng nguyên viêm gan B làm từ năm mèo đang được thử ở người. Một cách tiếp cận khác để sản xuất những vaccine mới liên quan tới việc ken một hay nhiều chuỗi ADN mà cho kháng nguyên vào trong bộ gen của virus đậu mùa tạo nên một vaccine da lién. Ví dụ một chuỗi ADN của virus cúm có thể được tái tổ hợp với vaccine đậu mùa để cho một vaccine chống được cả đậu mùa lẫn cúm.

Những thuốc thử để chẩn đoán cũng có thể làm bằng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Ví dụ những kháng nguyên virus của hội chứng suy giảm miễn dịch mác phái (SIDA) và đối với viêm gan có thể

được sản xuất để dùng trong thử nghiệm miễn dịch phòng xạ (RIA) để chẩn đoán virus. Nhiều enzym khác nhau cho các thử nghiệm chẩn đoán và nhiều men endonucleaza hạn chế và polymeraza acid nucleic dùng trong chẩn đoán ADN tái tổ hợp đã được sản xuất bằng cách dùng những gen được tạo clon đối với các enzym ấy.

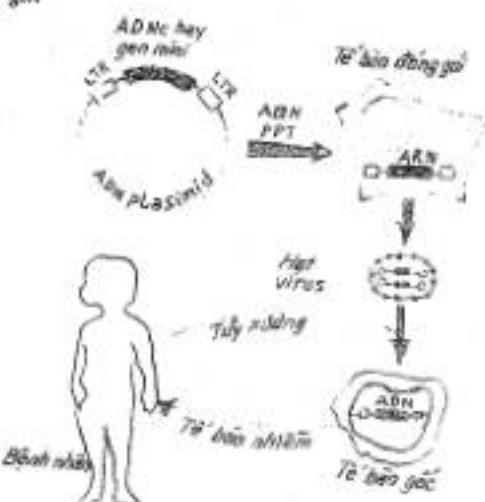
## TIỀM NĂNG NGHIÊN CỨU

#### VĨ KHẨU CỦA TRI LỊCH THAY THẾ GEM

Đối với những bệnh gen ở ngoài trong đó đã xác định được gen biến đổi và đã có được gen clon hóa bình thường thì có thể xét tới một số chiến lược cho trị liệu thay thế gen (bảng 5B-3). Trị liệu thay thế gen có một lợi điểm lý thuyết chủ yếu hơn thay thế enzym hoặc yếu tố khi mà chỉ một sản phẩm trị là đã sẵn được vĩnh viễn. Nếu bệnh là do một khuyết điểm thuận của sản phẩm như là trong phần lớn các trường hợp thiếu hụt enzym hay các rối loạn đồng máu thì bất kỳ sự phục hồi nào của việc tổng hợp sản phẩm bình thường đều là có lợi và bất kỳ một biểu hiện đặc hiệu mô bình thường hay một sự điều hòa chính xác của biểu hiện gen đều không phải là một yêu cầu tuyệt đối. Đối với những sản phẩm gen khác như globin, một mức độ thích hợp của biểu hiện gen và biểu hiện đặc hiệu mô có thể quan trọng hơn là cung cấp một gen thay thế. Ban đầu những cố gắng trong trị liệu gen cần hướng vào những bệnh nhân có bệnh đe dọa tính mạng, ở đó tỷ số nguy cơ - lợi ích là chấp nhận được.

It nhất có thể hình dung ba loại thay thế ADN. Trong một loại một ADNc có thể được kén vào dưới sự kiểm soát của một chất hoạt hóa lợ, để cho sản phẩm được tổng hợp không có sự điều hòa thích hợp. Trong một chiến lược thứ hai, ADN bộ gen có thể bao gồm những chuỗi cần thiết cho việc điều hòa thích hợp của mức độ và đặc hiệu mô của biểu hiện. Nhưng cấu trúc "minigen" nhân tạo liên kết các vùng điều hòa của bộ gen với ADNc có thể cung cấp những cấu trúc khả dĩ thay đổi về cỡ khổ và có sự điều hòa thích hợp. Những chiến lược ấy có thể liên quan một cách điển hình với việc kén ngẫu nhiên những chuỗi ADN vào trong thể nhiễm sắc mạc dù biểu hiện của những chuỗi ngoài nhiễm sắc thể cũng có thể này ra. Chiến lược thứ ba là dùng việc tái tổ hợp ở một vị trí đặc biệt sao cho vùng biến đổi bị loại bỏ và được thay thế bằng một chuỗi ADN bình thường, một biến tướng khó làm

Hình 58-20. Một chiến lược để thu về dữ liệu thay thế



#### trung tâc hàn động vật

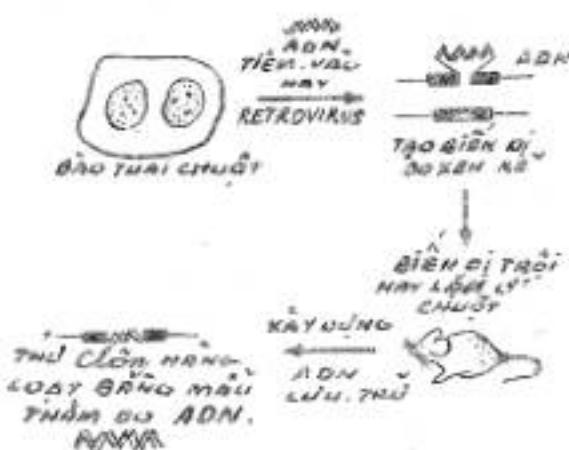
Vật chủ trung gian (vector) retrovirus là những phương tiện tiềm năng cho trị liệu gen. Những vector như vậy có khả năng sản xuất ra những hạt virus mã hóa acid nucleic là và chứa những cơ chế cho việc tích hợp thể nhiễm sắc. Một chiến lược thường (hình 58-20) liên quan đến việc kết ADN hay những cấu trúc minigen giữa hai đoạn lặp cùng dài nhau lại của virus (viral long terminal repeats LTR) trong một vector plasmid. Những cấu trúc đó có thể được đưa vào trong các dòng tế bào mầm cây mà sẽ cung cấp những protein virus cần thiết cho việc đóng gói những hạt già virus có chứa chuỗi gen được quan tâm. Ví dụ tế bào tuy xương có thể được lấy từ một bệnh nhân có một sai sót đặc hiệu, những tế bào gốc của tuy xương có thể được gây nhiễm bằng những hạt virus ấy rồi đưa di trú tại những tế bào đã thay đổi ấy vào trong tuy xương của bệnh nhân. Việc đưa vào những mô như gan thì phức tạp hơn nhưng vẫn có thể nghĩ đến được. Những chiến lược khác có thể bao gồm việc đóng ADN vào trong liposom, phát triển những vector virus khác và sử dụng những vector virus ở trạng thái ngoài thể nhiễm sắc. Cần phải đánh giá trên cơ sở từng cá thể ý số nguy cơ- lợi ích trong trị liệu thay thế gen tự thân. Việc kết nối nhiều những chuỗi ADN vào trong bộ gen có lẽ có thể có một số nguy cơ sinh ung thư. Dầu sao, dựa trên kinh nghiệm với retrovirus không chứa oncogen, nguy cơ ấy có thể tương đối thấp nếu không có sự sinh sản của virus ở người nhận. Có thể chấp nhận những nguy cơ như

vì ở những bệnh nhân có bệnh đe dọa tính mạng và không có cách chữa chạy hợp lý nào khác. Bệnh thiếu hụt adenosine deaminase có thể là một bệnh được đề xuất cho những cố gắng đầu tiên. Những thiếu hụt enzym khác và những thiếu hụt yếu tố đông máu cũng có thể là những bệnh sẽ được thử. Nếu việc điều hòa thích hợp các gen globin có thể hoàn tất được, thì những bệnh như thiếu máu bẩm sinh hemoglobin và thalassemia là những cơ hội quan trọng do có thể có được tủy xương để trị liệu in vitro, do tần suất cao của bệnh và do bản chất nghiêm trọng của chúng. Những bệnh đòi hỏi một sự điều hòa cần thận của biểu hiện gen hay biểu hiện đặc hiệu mô như trong hệ thần kinh trung ương thì còn phải dẫn do hơn.

**NHIỀU CỨU CƠ BẢN** Để tạo clon được cho hơn 300 gen từ người và từ những động vật có vú khác. Nhiều gen trong đó là bộ phận của những hệ thống chức năng phức tạp mà chỉ mới hiểu được một phần. Để tạo clon được cho một nhóm gen kiểm soát giải đoạn biệt hóa đoạn ở *Drosophila*, những chuẩn mực ứng thấy có ở người và có thể có những tính chất tương tự về chức năng. Những cố gắng để xác định và tạo clon các gen trong bệnh Huntington, bệnh thận đa nang sú nang, và bệnh loạn đường cơ Duchenne sẽ cho phép hiểu biết sinh học các aleo dinh thường cho những gen ấy và có thể dẫn đến việc phát triển những trị liệu mới đối với một số những bệnh đó.

Những kỹ thuật tái tổ hợp ADN có thể là những công cụ mạnh để nghiên cứu về sinh học thần kinh và sinh học của sự phát triển. Các kho lưu trữ những clon ADN có thể được sản xuất từ những phần đặc hiệu của hệ thần kinh trung ương ở những thời điểm nhất định của quá trình tạo phôi. Một chiến lược khác liên quan đến việc sản sinh ra những biến đổi mới ở chuỗi nhất thông qua sinh biến dị bằng kén gen (hình 5B-21). Những ADN là có thể kén một cách ngẫu nhiên vào trong bộ gen của bào thai non của chuột nhất bằng cách trực tiếp tiêm ADN hay ghi nhiễm retrovirus. Một vùng chức năng của ADN có thể bị ngừng hoạt động, tạo ra một kiểu hình lặn hay trội. Những kiểu hình có liên quan sinh học có thể chọn lọc, như những kiểu hình ghi nhận những bất thường về phát triển hay những rối loạn chức năng thần kinh. Những ADN là kén vào có thể được dùng như mẫu để đeo hóa vùng tổn hại của ADN. Như vậy người ta có thể tạo ra một kiểu hình đột biến có giá trị thông tin và có thể tạo clon tức khắc cho gen thích hợp. Có thể dùng những chuỗi được clon hóa để tìm những chuỗi ARNm

Hình 5B-21. Chiến lược ghi đột biến bằng xen kẽ ở chuỗi nhất tiếp theo là tạo clon đối với aleo bị hư hại.



nhiều xác định vị trí của biểu hiện đặc hiệu mô và thời điểm biểu hiện gen. Nếu là vùng mã cho một protein, có thể dùng chuỗi acid nucleic để suy ra cấu trúc của peptid và khi ấy có thể tổng hợp nó và dùng nó để tạo các kháng thể. Những kháng thể ấy có thể lại được dùng để xác định vị trí đặc hiệu của protein trong mô và tế bào. Vì dụ chiến lược ghi biến đổi bằng xen kẽ đã được dùng để nhận ra một biến đổi ghi từ vòng bào thai tại gen collagen typ I ở chuột nhất. Các công cụ đó làm cho có thể tạo ra những kiểu hình có giá trị thông tin, để thăm dò cơ sở phân tử của kiểu hình và suy ra sinh học và sinh lý bình thường có liên quan.

Sự có được bản đồ gen chi tiết ở người làm tăng rất nhiều khả năng tìm những thay đổi gen trong tổ hàn để mắc bệnh. Sự kiện là đã biết nhiều kết hợp bệnh với vùng HLA, có thể là do sự khu trú ưu tiên của những gen để mắc bệnh ở vùng đó mà cũng có thể là sự phản ứng một cơ hội lớn hơn để thu thập dữ kiện đối với những cái đánh dấu đa dạng cao. Khi có thể lập được bản đồ rõ ràng những phần khác của bộ gen bằng RFLP thì có thể xác lập thêm được những kết hợp nữa giữa các bệnh và các cái đánh dấu gen. Những kết hợp sau thế có thể cho phép xác định những gen mà tính thay đổi của chúng dẫn đến những bệnh đe gen hay đa yếu tố.

#### NHỮNG CÂM NHẮC VỀ MẮT VỀ ĐẠO SỨC

Hiện nay có khả năng chẩn đoán trước khi sinh đối

với nhiều loại bệnh nặng như bệnh thiếu hụt alpha 1-antitrypsin, phenylketon niệu, thiếu máu hồng cầu hình liềm, loạn đường cơ, và tăng cholesterol máu.

Bảng 58-3. Những bệnh ở người có thể dùng trị liệu thay thế gen

Bệnh	Gánh nặng của bệnh	Cách chữa khác	Tần suất bệnh	Dài hỏi về đặc hiệu mổ	Điều hòa	Khả năng làm được*
Bệnh huyết sắc tố	Truyền máu, tối thiểu	Truyền máu, tối thiểu	1/600	Hồng cầu	Cần thiết	++
Lesh-Nyhan	Lớn	Nghèo nàn	Hiếm	Não, mô khác	Không cần	++
Adenosin deaminase và nucleosid phosphorylaza	Lớn	Ché độ ăn, tối thiểu	Rất hiếm	Tủy xương	Không cần	++++
Phenylketon niệu	lít đến trung bình	Ché độ ăn, tối	1/11.000	Gan, mô khác	Không cần	++
Những bệnh về chu trình urê đến lớn	Trung bình	Ché độ ăn, thuốc tốt	1/30.000	Gan, mô khác	Không cần	+++
Alpha-1-antitrypsin	Trung bình	Nghèo nàn	1/3500	Gan, mô khác	Không cần	+++
Ura chay máu A và B đều lớn	Trung bình	Thay thế, tối (AIDS)	1/10.000 nam	Bất kỳ cơ quan, yếu tố VIII	Không cần	++++
Bệnh trü ô lysosome	Lớn	Nghèo nàn	1/1500 cho mọi typ	Não cho nhiều loại	Không cần	+
Tăng cholesterol máu gia đình	Lớn	Ché độ ăn, thuốc, tối	1/500 đị hợp tử	Gan, mô khác	Quan trọng	++
Bệnh xơ nang	Lớn	Hiết trù, tối đều nghèo da trắng	1/2000 người	?	tương đối	Không có
Loạn đường cơ Duchenne	Lớn	Nghèo nàn	1/10.000 nam	Cơ	?	Không có
Bệnh Huntington	Lớn	Nghèo	1/20.000	Não	?	Không có

\* Khả năng làm được tương đối có gắng chú ý đến những cầu đối với điều hòa, khả năng tiếp cận với cơ quan đích, trị liệu khác và những suy nghĩ về rủi ro-lợi ích.

Sự phát triển của trị liệu thay thế gen và những cách điều trị khác của những bệnh gen mà hiện nay không chữa được, cuối cùng có thể dẫn đến kết quả là làm giảm việc phá thai.

Trị liệu thay thế gen đưa ra những quan hệ đạo đức khác. Trị liệu thay thế gen tự thân (soma) yêu cầu có những phân tích thông thường về nguy cơ và lợi ích đối với cá nhân người bệnh. Chứng nào chưa có biến đổi của ADN dòng mầm thì chỉ là người quan tâm nghiêm túc về đạo đức ngoài vấn đề là cách điều trị như vậy có nằm trong lợi ích cao nhất của từng bệnh nhân riêng hay không. Kinh nghiệm với hóa trị liệu ung thư cho thấy rằng một vài lần thường

không mong muốn ở mức độ thấp đối với ADN dòng mầm có thể là một nguy cơ không trồng đối nhưng chấp nhận được đối với một trị liệu như thế, nếu người bệnh có được một lợi ích lớn hơn. Trong tương lai những phương pháp tái tổ hợp đặc hiệu vị trí sẽ có thể cho phép thay thế ADN biến đổi trong dòng mầm bằng chất liệu bình thường, là điều có thể quan niệm được. Nếu ngoài ta có thể thường xuyên sửa được biến đổi của bệnh xơ nang, của bệnh Huntington, hay biến đổi của tế bào hình liềm ở dòng mầm của một cá thể và nếu điều trị như vậy là an toàn và có hiệu quả thì liệu xã hội còn có quan tâm đến cách can thiệp trị liệu như thế nữa không?

## 59. TẠO UNG THƯ VÀ BỆNH UNG THƯ

Khi phân chia, các tế bào ung thư truyền kiểu hình tân tạo cho các tế bào con. Vì lý do đó, người ta thường cho rằng sự di truyền kiểu hình tân tạo được quyết định bởi những gen đặc hiệu. Giả thiết lý giải thích sự hấp dẫn to lớn của những virus sinh u đối với những nhà nghiên cứu ung thư. Mặc dù có tính chất gen học tương đối đơn giản, những nhân tố đó có khả năng gây mọi thay đổi bệnh lý và làm sảng kết hợp với bệnh tân tạo và trong một số trường hợp virus đưa vào bên trong tế bào bình thường một gen đơn độc (oncogen) mà sản phẩm của nó có thể khởi phát và duy trì một tình trạng tân tạo. Những oncogen nào biểu hiện cho các thế biến đổi của oncogen nguyên sinh (proto-oncogen) của tế bào, có những chức năng tế bào quan trọng ở trạng thái bình thường. Ở người, những thế tương đồng của một số những oncogen ấy có thể đóng một vai trò trong ung thư người. Tình hướng ấy đặt ra một số câu hỏi về bản chất của các oncogen, sự kiểm soát việc biểu hiện của chúng bao gồm hóa sinh của những sản phẩm gen của chúng, và cơ chế của sự tương tác với quá trình chuyển hóa của tế bào vật chủ.

**SỰ TẠO UNG THƯ CỦA RETROVIRUS** **Tương tác của các retrovirus với những tế bào chủ** Sự phát ra những oncogen là kết quả nghiên cứu sinh học phản ứng từ các virus ARN khôn u (retrovirus). Retrovirus là phổ biến trong thiên nhiên, và sự nhiễm một số chủng có liên quan đến bệnh tân tạo ở động vật; một số khác không sinh u. Bộ gen của retrovirus là một phân tử ARN có khoảng 8000 đến 10000 nucleotid. Đặc điểm riêng biệt trong chu trình sống của những nhân tế lợn sau khi virus vào trong tế bào qua trung gian cảm thụ, phân tử ARN của bộ gen được sao thành ADN (sao chép ngược) và được tích hợp vào trong ADN thế nhiễm sắc của tế bào chủ (cho nên mới có tên là retrovirus) (hình 59-1). Cái ADN tích hợp ấy được gọi là tiền virus (provirus).

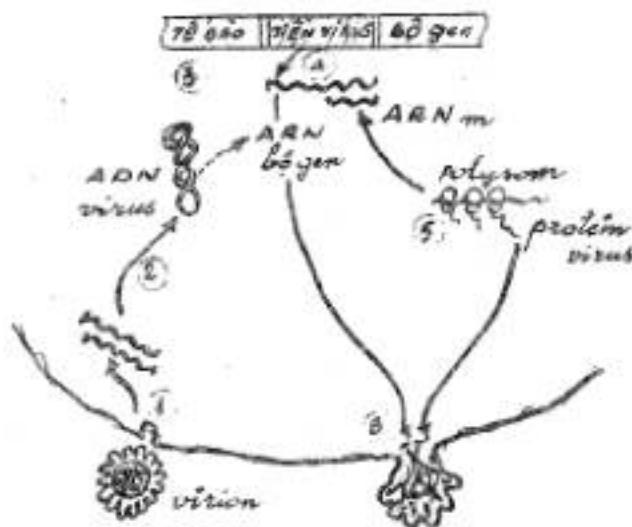
Cấu trúc của tiền virus diễn hình được sơ hóa trong hình 59-2. Những chuỗi chứa các đoạn dài tận cùng nhắc lại (long terminal repeats LTR) sao chép từ cả hai đầu của ARN bộ gen virus, khu trú ở mỗi

đầu của tiền virus ADN và được liên kết trực tiếp với ADN vật chủ.

Những LTR ấy chứa các chuỗi điều hòa việc biểu hiện của các gen cần thiết cho việc nhân bội virus: gag, mã cho protein cấu trúc bên trong, pol mã cho men sao chép ngược, và env mã cho vỏ glycoprotein của virus. Những chuỗi điều hòa bao gồm các tín hiệu cho khởi phát và kết thúc quá trình sao chép. Chúng thường cũng bao gồm cả những chuỗi tăng cường mạnh mẽ làm khuếch đại tốc độ sao chép các gen của virus cho nên những bản sao ARN có thể chứa khoảng từ 0,1 đến 1% tổng số ARN thông tin của tế bào. Những chuỗi khởi phát tăng cường việc sao chép, thông thường chỉ hoạt động khi được đưa vào những loại tế bào đặc biệt, việc này giải thích tính biểu hiện đặc hiệu mô của các gen virus. Trong một số trường hợp khác hoạt động của những chuỗi tăng cường ấy bị điều hòa bởi các hormone steroid. Trái ngược với nhiều virus khác, thường retrovirus không giết tế bào chủ khi quá trình nhân đôi được hoàn tất, trái lại chu trình sống của chúng dẫn tới việc đưa vào và biểu hiện những gen ngoại lai và do đó thay đổi kiểu hình của những tế bào chủ.

### Những retrovirus gây chuyển biến cấp và những oncogen của chúng

Việc gây nhiễm động vật bằng các retrovirus mà chỉ chứa có mã cho các gen gag, pol và env, đưa tới bệnh tân tạo sau một giai đoạn tiềm tàng dài. Trái lại, những retrovirus gây chuyển biến cấp có thể gây bệnh tân tạo in vivo trong vài ngày hay vài tuần và có thể gây chuyển biến tế bào nuôi cấy in vitro. Mẫu đầu tiên của lớp virus ấy là virus sarcom Rous. Trong hình 59-2 minh họa cấu trúc tiền virus của hai lớp xác nhận oncogen ấy. Phần lớn những retrovirus gây chuyển biến cấp được biết đều là khiếm khuyết nghĩa là chúng đã mất một phần gen cần thiết cho việc nhân đôi và do đó cần một quá trình đóng nhiễm với một retrovirus bang trợ khác để lan truyền. Những khiếm khuyết như vậy là kết quả của sự thay thế những gen nhân đôi của virus bởi một oncogen. Oncogen này làm trung gian cho những đặc điểm chuyển biến trực tiếp của virus. (Một số chủng virus sarcom Rous đại diện cho một ngoại lệ của mô hình chung ấy, chúng có cả gen nhân đôi và oncogen virus). Mặc dù có tính dễ biến đổi làm một đoạn nào đó của bộ gen virus bị thay



Hình 59-1. Nhân đội của retrovirus.  
 (1) Vỏ glycoprotein trên bề mặt hax virus (virion) nhận ra các cảm thụ cho phép vào bên trong tế bào và phóng thích ARN bộ gen virus; (2) Có hai phân tử ARN cho một virion, chúng được sao chép nhau men sao ngược thành những phân tử ADN vòng vòng tròn và cuộn xoắn; (3) Một số những phân tử ADN vòng tích hợp vào bên trong ADN tế bào nhiễm sắc vật chủ ở một điểm chính xác trên phân tử ADN virus và ở một điểm ngẫu nhiên hoặc gần như ngẫu nhiên trên thế nhiễm sắc vật chủ; (4) Bdn sau ADN virus đã tích hợp, hay tên virus, được sao thành cđ ARN thông tin, đđ dịch thành protein virus với polysom tế bào; (5) lần ARN của bộ gen đầy đủ của virus chứa những chuỗi đặc hiệu được dùng làm các tín hiệu đóng già để lắp ráp virus; (6) ARN và protein được lắp ráp thành hạt virus và khởi tạo tế bào. Toàn bộ quá trình có thể xảy ra mà không có tác hại đến tế bào vật chủ.

thể bằng một oncogen thì cấu trúc thông thường của các retrovirus gây chuyển biến cấp được mô tả trong hình 59-2. Trong trường hợp ấy, oncogen được gắn với đoạn 5' của gen gag virus, đưa tới sự tổng hợp một protein gây chuyển biến có chứa những peptid gag ở đầu tận cùng amin của nó.

Bảng 59-1 nêu tên một số những oncogen virus (gọi bằng tên tắt của chúng), loài vật chủ tự nhiên, và loại khối u mà chúng gây ra. Trong trường hợp virus sarcom Rous, vai trò của gen src trong việc gây biến đổi tần tạo đã được xác định bởi những phương tiện gen học và hóa sinh học. Những đột biến đã ra được sự bất hoạt đảo nghịch được của sản phẩm gen src ở nhiệt độ cao (cái gọi là biến dị nhạy cảm với nhiệt độ) đã dẫn đến một sự đảo ngược của hành đđ bị biến đổi trở lại tình trạng bình thường khi những tế bào bị nhiễm được đặt trong nhiệt độ cao. Khi giảm nhiệt độ xuống thì những tế bào ấy lại quay trở lại tình trạng bị biến đổi. Tương tự như vậy, sự loại bỏ gen src làm mất khả năng của virus tạo nên những khối u tạo cấp tính. Những dữ liệu tương tự nhưng không đầy đủ Nàng cũng có đối với các virus khác nêu trong bảng 59-1.

Illa hết các virus gây chuyển biến cấp có thể được phát hiện in vitro bởi khả năng của chúng gây biến đổi những tế bào nuôi cấy. Thủ nghiệm mẫu là sự hình thành những tế bào thay đổi về hình thái bởi những nguyên bào sơ bị nhiễm (hay dòng tế bào giống như nguyên bào sơ). Một số virus gây bệnh hạch cầu có thể biến đổi đại thực bào và/hoặc những tế bào tạo máu in vitro.

**ONCOGEN NGUYỄN SINH** Những oncogen của các retrovirus có liên quan mật thiết với các gen tế bào bình thường. Mỗi liên quan này được suy ra từ việc phát hiện ra tính tương đồng về chuỗi nucleotit giữa oncogen gây biến đổi v-sar (src virus) của virus sarcom Rous, và gen gđ của bình thường c-sar (cellular src - are tế bào). Về bê ngoài có vẻ virus sarcom Rous bắt nguồn từ một sự kiện tái tổ hợp giữa c-sar với một retrovirus chim thông thường có tên. Cơ chế tái tổ hợp ấy giữa gen virus và gen gốc vật chủ là cách giải thích rõ ràng cho việc hình thành những virus gây biến đổi nêu trong bảng 59-1. Do đó chức năng của những gen bình thường và vai trò của chúng trong sự hình thành khối u không do virus là một vấn đề rất lý thú để nghiên cứu.

Những thể hình thường của các oncogen được bảo tồn kỹ trong tự nhiên. Mỗi thể đều có thể tương đồng ở người và một số tương đồng thấy hiện diện ở tất cả những cơ quan cấp cao kể cả những loài không xương sống và nấm men. Việc bảo tồn như vậy hàm ý rằng những gen ấy có những chức năng

sinh tồn ở tế bào bình thường và gợi ý rằng tiềm năng sinh sôi của các gen chỉ có được sau sự thay đổi có ý nghĩa về chức năng (như đã xảy ra từ tái tổ hợp với một retrovirus). Những gen như thế được gọi là oncogen nguyên sinh.

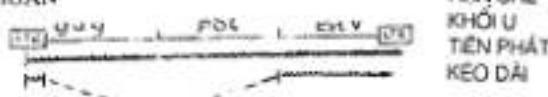
Bảng 50-1. Những oncogen virus gây chuyển dạng cấp tính

Tên	Virus	Khởi s in vivo
<b>GÀ</b>		
src	Virus sarcom Rous (RSV)	Sarcom
yes	Virus sarcom Y73	Sarcom
fpa/fes	Virus sarcom Fujinami	Sarcom
ros	Virus sarcom gà UR11	Sarcom
erbB	Virus nguyên hồng cầu huyết gà (AEV)	Bệnh bạch cầu thể hồng cầu
myb	Virus nguyên tủy bào gà (AMV)	Bệnh bạch cầu thể tủy bào
myc	Virus tủy bào gà (MC29)	Bệnh bạch cầu thể endothelioma
ski	Virus gà SKV770	Chết rõ
<b>GÀ TÂY</b>		
rel	Virus bệnh lưỡi nội mô (REV)	U lympho
<b>CHUỘT NHẤT</b>		
rel	Virus bệnh bạch cầu Abelson	Lympho B
mos	Virus sarcom chuột Moloney (MoMSV)	Sarcom
fos	Virus sarcom xương FBJ	Sarcom xương
raf	Virus sarcom chuột 3611	Sarcom
<b>CHUỘT CỐNG</b>		
H-ras 1	virus sarcom chuột Harvey (HaMS V)	Sarcom, bệnh bạch cầu
Ki-ras 2	virus sarcom chuột Kirsten (KiMS V)	thể hồng cầu
<b>MÈO</b>		
fes/ips	virus sarcom mèo Snyder Thielens (ST-Fes V)	Sarcom
fms	virus sarcom mèo McDonald (SM-Fes V)	Sarcom
fgr	virus sarcom mèo Gardner-Rashid (GR-Fes V)	Sarcom
<b>KHỈ</b>		
sis	Virus sarcom khỉ (SSV)	Sarcom

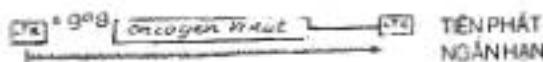
**Hình 59-2. Cấu trúc so sánh của các tiền virus**

Có hai trường hợp các tiền virus đều có hai đĩa là những trình tự dài lặp cùng nhau lại (LTR), chúng chứa những thành phần điều hòa cốt yếu bao gồm chỗi khởi phát và sáu sao đồng cung cấp những tín hiệu kết thúc những bản sao ARN virus (tín hiệu thêm polyA) và cho tích hợp vào trong ADN của vật chủ. Bên trong LTR của retrovirus chuẩn có 3 gen: gag (các protein cấu trúc bên trong), pol (men sao ngược), và env (glycoprotein vỏ), cần thiết để gây nhiễm và tái sao. Ở virus gây chuyển biến cấp, cả hai hay một phần những gen tái sao đã được thay thế bởi oncogen gây chuyển biến là trung gian những đặc tính sinh u của virus. Cấu trúc không thường nhất là sự hòa đồng phần 5' của gen gag với oncogen. Tiền virus chuẩn được sao chép thành ARN bộ gen virus với toàn chiều dài và những ARN không tín ghép nối cho protein virus. Tiền virus gây chuyển biến cấp thường biến đổi bản sao ARN một cách. Đó là một tái sao thiểu số và đổi hỏi sự đồng nhiễm với một retrovirus "hang mọt" chuẩn thì mỗi tái sao được ký hiệu gag chỉ phần của trình tự gag bị thiểu số vì nó đã bị hư hại.

#### RETROVIRUS KHÔNG KHIỂM KHUYẾT CHUẨN



#### RETROVIRUS GÃY CHUYỂN BIẾN CẤP



Các chuỗi nucleotid ở những vùng mã cho protein của các oncogen virus khác với những chuỗi của các oncogen nguyên sinh có những khác biệt lớn trong việc điều hòa sự biểu hiện các gen virus và gen tế bào. Ví dụ, dạng tế bào bình thường của một oncogen có thể được biểu hiện mà không gây biến đổi tế bào, dù thông thường ở một mức độ thấp và/hoặc được điều hòa một cách chặt chẽ hơn là với oncogen biểu hiện từ các tiền virus người là chưa giải quyết được hoàn toàn những tham gia tương đối của sự biểu hiện quá mức, của sự điều hòa bị thay đổi và của sự đột biến về cấu trúc, vào hoạt động biến đổi

của oncogen virus. Tất cả những yếu tố ấy có thể quan trọng ở những mức độ thay đổi tùy từng cá thể oncogen và loại tế bào đích.

Việc nhiễm retrovirus thiếu oncogen cũng có thể gây ra bệnh tần tạo ở một số động vật sau một thời gian tiềm tàng dài. Một cơ chế chung cho hoạt động sinh u ấy là sự hoạt hóa những oncogen nguyên sinh của tế bào, như đã được minh họa bằng việc gây ra lympho ở túi Fabricius ở gà con bởi virus bệnh hạch của chim (ALV). Tại những khối tần tạo đó, mỗi oncogen là c-myc được biểu hiện ở mức độ cao, đó là kết quả của sự thích hợp đoạn khuếch đại khởi phát của bộ gen ALV gần c-myc. Sự việc những khối u ấy là dòng clon và sự hoạt hóa c-myc chỉ xảy ra ở những tế bào u, kết hợp với khả năng sinh u đã biết của v-myc, ứng bộ ý kiến cho rằng c-myc giữ một vai trò quan trọng trong những khối u ấy. Bảng 59-2 nêu lên những oncogen nguyên sinh tế bào đã được biết là được hoạt hóa trong những khối u có thời gian tiềm tàng dài do retrovirus gây nên. Một số (myc và erbB3) là tương đồng của oncogen virus đã biết. Số khác (Int-1, Int-2 Pim-1, mihi-1 và Mvi-2) chưa xác định được là một phần của bộ gen của những virus gây biến đổi cấp. Khả năng sinh u của chúng được phỏng đoán theo phép loại suy (tương tự).

**Những retrovirus ở người**

Virus gây bệnh hạch cầu tế bào T ở người (human T cell leukemia HTLV) là những retrovirus nhân đôi chủ yếu ở tế bào lympho người. Nhiễm HTLV typ I (HTLV-I) gắn với sự phát triển một typ đặc hiệu của bệnh hạch cầu tế bào T ngoài lén, bệnh xảy ra với tần suất tăng ở phe nam Nhật Bản và vùng biển Caribe. Gây nhiễm in vitro những tế bào T người với HTLV-I (HTLV-I) trong nuôi cấy sẽ làm tế bào phát triển và không cần những yếu tố sinh trưởng ngoại sinh của tế bào T (gây bất tử). Gây nhiễm với một virus khác gọi là HTLV-III hay là virus gắn với bệnh hạch lympho (lymphadenopathy associated virus LAV) thì có liên quan với hội chứng suy giảm miễn dịch mạn tính. Các HTLV có vẻ không có chứa một oncogen liên quan với tế bào chủ điều hòa. Thay vào đó những protein virus đặc nhất thực hiện cũng có thể thay đổi hành vi của tế bào chủ.

ADN người bình thường chứa những cấu trúc có vẻ là những tiền virus và chúng được truyền theo gen trong dòng mầm. Chưa rõ ý nghĩa của chúng.

**Bảng 59-2. Oncogen nguyên sinh và những cái được coi là oncogen nguyên sinh được hoạt hóa trong các khối u bởi quá trình tích hợp lèn cành của những tiền retrovirus**

Giен đích hay địa điểm	Virus	Khối u
c-myc	Virus bệnh bạch cầu gà	Lympho tế bào B (gà)
c-myc	Virus bệnh bạch cầu mèo	Lympho tế bào T (chuột nhắt)
c-myc	Virus bệnh bạch cầu chuột AKR	Lympho tế bào T (chuột nhắt)
c-erbB	Virus bệnh bạch cầu gà	Bệnh bạch cầu hồng cầu (gà)
Pim-1	Virus bệnh bạch cầu chuột AKR	Lympho tế bào T (chuột)
Mvi-1	Virus bệnh bạch cầu chuột Moloney	Lympho tế bào T (chuột sống)
Mvi-2	Virus bệnh bạch cầu chuột Moloney	Lympho tế bào T (chuột sống)
Int-1	Virus u vú chuột nhắt	Adenocarcinoma vú (chuột nhắt)
Int-2	Virus u vú chuột nhắt	Adenocarcinoma vú chuột nhắt

#### PHÁT HIỆN ONCOGEN TẾ BÀO HOẠT HÓA

**BẢNG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NẠP** Thủ nghiệm chuyển nạp oncogen Một số dòng tế bào đã được kiểm lập có đặc tính là thiếu nhấp ADN ngoại lai vào trong ADN thể nhiễm sắc của mình với một hiệu quả làm cho việc chuyển nạp gen thực nghiệm trở nên thực hiện được trong nuôi cấy mô. Kỹ thuật chuyển nạp thông thường bao gồm việc làm tan ADN trên bề mặt tế bào dịch với phosphat, canxi, tiếp theo là sự thu hút ADN vào bên trong tế bào qua lỗ hổng. Một số phần tử ADN an tĩnh, được vận chuyển đến nhân tế bào mà ở đó chúng được tích hợp vào ADN thể nhiễm sắc. Nếu ADN chuyển nạp chứa một gen có thể có biểu hiện như là một cái đánh dấu trội, có thể được (dominant selectable marker) trong tế bào nhận thì những tế bào đã chuyển nạp biểu hiện tình trạng ấy, có thể được phục hồi với những hiệu quả lên tới khoảng một trên  $10^5$  sự cố chuyển nạp có thể có. Nhiều oncogen virus trong bảng 59-1 có thể gây biến đổi theo loại thủ nghiệm ấy. Biến đổi như thế có thể được hoàn toàn hoặc với ADN oncogen tinh khiết hoặc với ADN thể nhiễm sắc toàn phần lấy từ những tế bào đã bị biến đổi bởi retrovirus.

Bảng kỹ thuật ấy cũng có thể phát hiện ra những oncogen tế bào đã hoạt hóa trong ADN của các khối u chưa biết là được gây nên bởi virus. Ví dụ ADN từ những tế bào động vật đã bị biến đổi bởi hóa chất và ADN từ một số những tế bào u xảy ra tự nhiên ở người và động vật cũng chứa gen gây biến đổi. ADN bình thường có trong lượng phân tử

cao ở người không gây biến đổi tế bào nhưng các gen gây biến đổi có thể được hoạt hóa bằng việc cắt thành mảnh ADN tế bào bình thường. Những phát hiện đó hỗ trợ cho khái niệm cho rằng các oncogen nguyên sinh trong bộ gen bình thường được hoạt hóa trong quá trình hình thành khối u nhưng không phân biệt được là sự hoạt hóa của những gen gây biến đổi là nguyên nhân hay là hậu quả của kiểu hình tân tạo. Mặc dù chỉ có một phần của ADN khối u người sẽ biến đổi trong các thí nghiệm chuyển nạp, những quan sát ấy mở đường cho việc phân tích gen học phân tử của quá trình tân tạo ở người.

#### Giá đình họ ras của những oncogen tế bào

Người ta đã biết được một số gen gây biến đổi được phát hiện bằng cách chuyển nạp những tế bào với ADN lấy từ những tế bào u ở người (bảng 59-3). Các oncogen thông thường nhất thuộc dòng họ gen gọi là ras. Oncogen đầu tiên được tìm ra là cái tương đồng ở người với oncogen virus sarcom chuột nhắt Harvey (bảng 59-1) được đặt tên là c-ras<sup>H</sup>, oncogen này mã cho một protein có trọng lượng phân tử là 21.000 còn được gọi là p21 và được hoạt hóa trong một dòng tế bào của ngườiilly từ carcinoma bàng quang. Trong những tế bào bị gây biến đổi bởi virus sarcom Harvey, P21 được biểu hiện ở mức độ cao, và sự biểu hiện ở mức độ cao của c-ras<sup>H</sup> trong liên kết thực nghiệm gen tế bào với các thành phần điều hòa của virus là đủ để gây biến đổi tế bào. Tuy nhiên c-ras<sup>H</sup> không biểu hiện ở mức độ cao trong những dòng tế bào khối u người mà ở đó nó có thể

được phát hiện. Thay vào đó khả năng biến đổi tế bào tỏ ra là do những đột biến điểm tốt làm thay đổi acid amin ở vị trí 12 hay 61 của protein p21. Như vậy thay đổi điều hòa hoặc đột biến của cấu trúc protein có thể hoạt hóa oncogen nguyên sinh ấy.

Một thành viên thứ hai của gia đình họ ras thường hay được hoạt hóa hơn trong những khối u ở người, đó là cái tương đồng ở người của gen gây biến đổi tế bào trong thử nghiệm chuyển nạp (bảng 59-3). Protein mã bài c-ras<sup>K</sup> cũng là một phần tử p21 và hoạt tính gây biến đổi là do một đột biến cấu trúc của protein đó tương tự như ta thấy đối với c-ras<sup>H</sup>. Đột biến này không thấy ở ADN từ các mô bình thường của những cá thể bị carcinoma có chứa gen c-ras<sup>K</sup> đã hoạt hóa, cho thấy sự hoạt hóa là một sự kiện thuộc tế bào thân xảy ra trong quá trình hình thành khối u. Cuối cùng trong những thí nghiệm

chuyển nạp với ADN từ một số khối u, một thành viên thứ ba của gia đình đó gọi là ras<sup>N</sup> cũng gây biến đổi sự hoạt hóa ras<sup>N</sup> xảy ra trong từ 10 đến 20% bệnh bạch cầu tủy cấp ở người.

Sự hoạt hóa ras là một sự cố thông thường trong một số carcinoma biểu mô do hóa chất ở loài gặm nhấm, nổi lên là những gen đó được hoạt hóa bởi những hóa chất sinh u. Đầu sao gen ras hoạt hóa chỉ được thấy ở một phần những khối u của người. Hoặc giả trong những khối u người có những thay đổi chưa xác định được của ras hay những thay đổi của các gen khác có thể đã hoạt động thế chỗ cho gen ras bị thay đổi trong quá trình sinh u. Không có bất kỳ một khả năng nào trong số đó được phát hiện bằng thử nghiệm chuyển nạp thông thường. Một khía cạnh hoạt hóa tất cả các oncogen ấy có thể là kết quả của trạng thái tái tạo chứ không phải là do một nguyên nhân có sở nào. Hãy còn thiếu bằng chứng chính thức về vai trò nguyên nhân của các gen ras đã hoạt hóa được thấy trong các khối u ở người.

Bảng 59-3. Những oncogen phát hiện trong các khối u ở người bằng sự chuyển nạp sản tổ bào NIH/3T3

oncogen	Khối u hay những dòng tế bào từ khối u
c-ras <sup>H</sup>	Dòng tế bào từ carcinoma bàng quang, carcinoma phổi, và carcinosarcoma vú.
c-ras <sup>K</sup>	Carcinoma phổi, đại tràng, bàng quang, tụy và buồng trứng, sarcoma cổ vòi.
ras <sup>N</sup>	U nguyên bào thần kinh, sarcom vú, bệnh bạch cầu tủy và tủy bao cấp, u lympho Burkitt và carcinoma đại tràng.
HuBlym-I	(Nb) dòng tế bào lympho Burkitt
Tlym-I	Dòng tế bào từ lympho bào T*

\*Gen Tlym-I đã được tạo clon có nguồn gốc chuột nhất. Một gen tương tự gây biến đổi thấy được hoạt hóa ở dòng lympho tế bào T người, như được đánh giá bởi những miêu tả hoạt (do) các mARN endonuklease hạn chế.

**Những oncogen đặc hiệu dòng tế bào cá**  
Trái ngược với gia đình họ ras được thấy có liên quan tới nhiều loại tái tạo, sự hoạt hóa của các oncogen khác có thể đặc hiệu đối với những tái tạo của những dòng tế bào riêng biệt. Cái đầu tiên được xác định có tên là ChBlym-LADN từ những u lympho gà con do virus gây bệnh bạch cầu chim đã gây biến đổi tế bào trong các thử nghiệm chuyển nạp, trong khi ADN từ các mô bình thường cũng của những con gà đó, không có đặc tính ấy. Một gen được cho là đã gây ra hoạt năng đó, ChBlym-I đã thu được từ những tế bào đã bị biến đổi bởi ADN lấy từ dòng

tế bào lympho tái tạo. Nó có vẻ không có liên quan gì với ras hay với một oncogen virus khác đã mô tả trong bảng 59-1. Cũng như đối với những oncogen khác, các chuỗi nucleotid liên quan tới ChBlym-I được bảo tồn trong tiến hóa và có mặt trong ADN của người.

U lympho Burkitt ở người giống u lympho do virus gây ra ở gà ở chỗ nó cũng gồm những tế bào B tương tự ở cùng giai đoạn biến hóa. ADN từ phần lớn những dòng tế bào của u lympho Burkitt có thể biến đổi các tế bào trong thử nghiệm chuyển nạp. Đặc tính đó có vẻ là do một gen có tên là HuBlym-I,

gen này có khoảng 50% tương đồng về chuỗi ADN với ChBlym-1. Như vậy oncogen Blym được hoạt hóa trong u lympho tế bào B ở cả già lẫn người nhưng không thấy trong các loại u khác. Những chất tương đồng bình thường của các gen gây biến đổi đó chưa xác định được và như vậy cũng chưa hiểu nguyên nhân gây hoạt hóa các oncogen Blym.

Những khối u tạo tế bào B và tế bào T và adenocarcinoma vú chứa những gen gây biến đổi có vẻ riêng biệt cho từng loại khối u. Ví dụ một gen gây biến đổi trong những khối u tạo mà sự biến hóa tế bào T ở vào giai đoạn trung gian được gọi là Blym-1, là khác biệt đối với những oncogenes đã biết khác.

#### **NHỮNG ONCOGEN CÓ LIÊN QUAN TỐI SỰ HÌNH THÀNH KHỐI BỘI SỰ CHUYỂN CHỖ NHIỄM SẮC THỂ VÀ NHỮNG TÁI SẮP XẾP KHÁC**

Loại bằng chứng thứ ba về sự hoạt hóa các oncogen trong quá trình hình thành khối u là suy ra từ việc phân tích những thay đổi genet học tế bào những tàn tạo ở người. Phần lớn các khối u người là độc clone hay đơn clone có nghĩa là gồm những quần thể tế bào do dòng dõi của những tế bào đơn độc sinh ra. Những clone tế bào trội của một số tàn tạo được đánh dấu bởi những bất thường thể nhiễm sắc vùng bên như việc chuyển chỗ cho nhau giữa thể nhiễm sắc 9 và thể nhiễm sắc 22 trong bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (tạo nên thể nhiễm sắc Philadelphia Ph') hay giữa thể nhiễm sắc 8 và 14 trong u lympho Burkitt. Thời này, nhiều thay đổi thể nhiễm sắc đặc trưng không ngẫu nhiên đã được xác nhận trong nhiều tàn tạo. Những gen tái chế hay gần chỗ có sắp xếp lại ADN làm nền cho những thay đổi tế bào gen ấy có thể giữ một vai trò trong sự sinh ra những khối u. Những tiến bộ trong *in situ* và những kỹ thuật khác về gen học tế bào thưa làm cho có thể định vị gần đúng một số những oncogen nguyên sinh trên thể nhiễm sắc người (bảng 59-4). Một số những gen đó được khu trú gần điểm gây của các thể nhiễm sắc bị chuyển chỗ trong những khối u riêng biệt.

**Tái sắp xếp địa điểm c-myc trong u lympho Burkitt** Như nêu trong bảng 59-4, gen c-myc ở người được khu trú trên thể nhiễm sắc số 8. Thể nhiễm sắc ấy luôn liên quan tối sự chuyển chỗ lympho Burkitt ở mức ADN thì sự chuyển chỗ bao gồm sự tái tổ hợp giữa địa điểm c-myc trên thể nhiễm sắc 8 và một địa điểm của gen globulin miễn

dịch, thường là gần gen mạch năng trên thể nhiễm sắc 14, ít hơn nữa là gần gen mạch nhẹ trên thể nhiễm sắc 2 hay 22. Sự chuyển chỗ đó không có vẻ tác động đến cấu trúc của protein mã cho địa điểm c-myc nhưng lại tác động đến việc điều hòa biểu hiện của nó. Các chuyển chỗ tương tự dùn đến tái tổ hợp giữa c-myc và các gen globulin-miễn dịch cũng xảy ra ở các u tượng bào chuột nhất.

**Thay đổi biểu hiện của c-abl do kết cấu của sự chuyển chỗ thể nhiễm sắc trong bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính** Thể nhiễm sắc Ph' có mặt trong cả tế bào bệnh bạch cầu tủy các dòng tế bào tủy xương bình thường ở phần lớn những người bị bệnh bạch cầu tủy mạn tính.

**Bảng 59-4. Khu trú một số oncogen nguyên sinh trên thể nhiễm sắc người**

gen	Nhiễm sắc thể	Khu trú chi tiết hay bằng nhiễm sắc thể
c-myc	8	q24
c-abl	9	q34
c-mos	8	q22
c-fes	15	q24 — q25
c-myb	6	q22 — q24
c-sis (raf)	3	p25
N-ras	1	cen — P21
c-ras <sup>H</sup>	11	p14.1
c-ras <sup>K</sup>	12	p12.05 — ter
c-ets	11	q23-q24
c erbB	7	pter — q22
c-erbA	17	q21 — q22
HuBlym-1	1	p32
c-fms	5	q34
c-fos	14	q21 — q31
c-akt	1	NA
c-sis	22	q11 — ter
c-sce-1	20	p54-p36
c-sce-2	1	q12 — ter

Trong bệnh ấy, người ta nghĩ rằng những tế bào dòng dõi từ một tế bào tạo nên mẫu gốc đến cư trú tại tủy xương và máu ngoại vi mà vẫn giữ khả năng biệt hóa thành tăng bào nhân không lò và bạch cầu hạt. Đầu sau sự tăng sinh bạch cầu hạt vẫn quá mức và bất thường, gây nên những biểu

hiện lâm sàng của CML. Những gen mà biểu hiện bị thay đổi do hậu quả của sự hình thành thể nhiễm sắc Ph<sup>+</sup>, có thể có liên quan đến sự sinh CML. Cải tương đồng ở người của oncogen nguyên sinh c-abl (hình 59-1) được khu trú gần điểm gãy trên thể nhiễm sắc 9 đối với sự chuyển chỗ 9-22 và được chuyển sang thể nhiễm sắc 22 trong cuộc trao đổi. Trong thể nhiễm sắc Ph<sup>+</sup> biểu hiện của c-abl xuất hiện như bị thay đổi cả về chất lẫn số lượng. Có tăng mức độ ARN của c-abl, và cả bản sao ARN nói chung của gen lân protein c-abl đều lớn hơn là ARN c-abl và phân tử protein trong tế bào bình thường. Người ta nghĩ rằng những sản phẩm ARN và protein của gen ở tiêu điểm c-abl trong tế bào CML đã bao gồm sự sản xuất do hợp chất của gen c-abl và một gen tên là ber (break point cluster region-vùng cụm điểm gãy) ở điểm gãy thể nhiễm sắc tái tổ hợp Ph<sup>+</sup>. Nếu sự thay đổi trong c-abl giữ một vai trò trong CML, thì nó phải ở giai đoạn sớm của bệnh.

**Những oncogen nguyên sinh được khuếch đại trong các khối u ở người** Khi có thể có biểu hiện tăng số bản sao gen cho mỗi tế bào (khuếch đại gen) ở mức gen học tế bào bởi sự hình thành những cấu trúc giống như thể nhiễm sắc nhỏ được gọi là thể nhiễm sắc tách rời hay bởi sự xuất hiện những vùng nhuộm đồng nhất (HSR-homogenous staining regions) trên những thể nhiễm sắc bình thường. HSR là kết quả của sự khuếch đại những đoạn ADN bên trong thể nhiễm sắc đến mức là chúng có thể được nhận biết qua gen tế bào học. Kết quả là cấu trúc có chứa nhiều bản sao của (một hay nhiều) gen được mã hóa đoạn ADN. Sự khuếch đại gen ở những tế bào không biến đổi khi có thể được gây ra bởi nuôi cấy những tế bào trong những điều kiện đặc biệt. Ví dụ những tế bào có chứa một khuếch đại của gen dihydrofolate reductase, một gen cần cho sự nhân đôi (sao chép) ADN, có thể được lựa chọn nếu tế bào được nuôi trong môi trường có đậm độ thấp methotrexat, một chất ức chế dihydrofolate reductase. Sự tăng số lượng bản sao gen ấy sẽ tăng cường lượng enzym bên trong tế bào và vượt được tác động của chất ức chế. Những thể nhiễm sắc kép tách rời và HSR có mặt trong nhiều loại tế bào u cho thấy rằng những gen tối hạn cho sự phát triển những tế bào tân tạo có thể khuếch đại trong quá trình hình thành khối u.

Oncogen khuếch đại đầu tiên được nhận thấy ở một

tế bào u người là gen c-myc được biểu hiện ở mức độ cao trong một trường hợp bệnh bạch cầu tiền tủy bão, cả hàng những tế bào u tươi lẫn dòng tế bào dẫn xuất. Sự khuếch đại của c-myc là một sự kiện hiếm thấy trong khối tân tạo ấy và đã không gặp trong những bệnh bạch cầu tiền tủy bão khác. Đầu sao thể nhiễm sắc kép tách rời, sự khuếch đại các gen c-myc và các mức độ cao của ARN c-myc đã được thấy trong một số ung thư dạ dày và trong carcinoma tế bào nhỏ của phổi và sự khuếch đại oncogen nguyên sinh c-myc đã được thấy ở hai dòng tế bào dẫn xuất từ carcinoma đại tràng người. Ở nguyên bào thần kinh người được đặc trưng bởi tần suất cao những thể nhiễm sắc kép tách rời và HSR. Một gen được gọi là N-myc có liên quan tới gen c-myc, được khuếch đại và hoặc biểu hiện ở mức độ cao trong phần lớn các u nguyên bào thần kinh, trong các dòng tế bào dẫn xuất từ u nguyên bào thần kinh, và trong một số u thần kinh-nội tiết khác. Tính không thường nhất lần gấp bốn trong quần thể tế bào u hiện nay với mức độ khuếch đại và hoặc biểu hiện của N-myc.

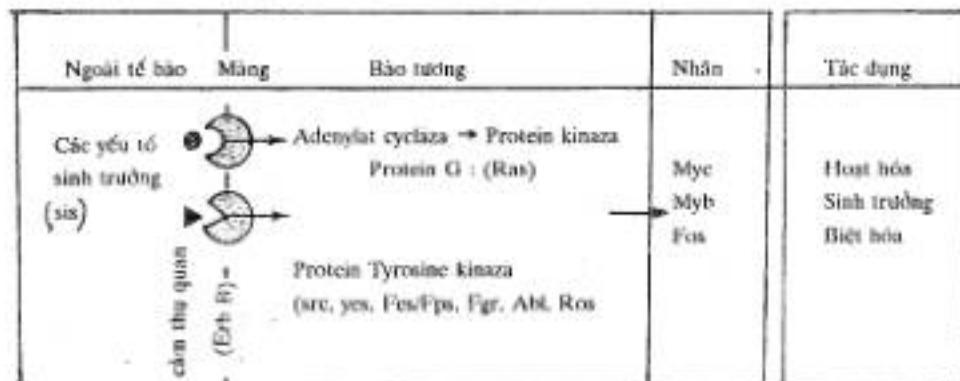
**NHỮNG CHỨC NĂNG CỦA ONCOGEN** Những nghiên cứu về các protein được mã hóa các oncogen virus và những chất tương ứng ở tế bào bình thường đã cung cấp một hiểu biết sâu về chức năng của những gien ấy. Sản phẩm protein của gen v-src virus sarcom Rous hoạt động như là một protein tyrosin kinase và những đặc tính sinh u của v-src phụ thuộc vào hoạt năng enzym ấy. Cố thêm năm protein oncogen virus (những cái được mã hóa fes/fps, yes, ros, abl và grf) cũng là protein tyrosin kinase. Vấn đề đã là xác định ra những protein tế bào bị biến đổi bởi những kinase ấy và là tối hạn (critical) cho sự biến đổi. Ví dụ trong những tế bào bị biến đổi bởi virus sarcom Rous, một số những protein tế bào bị biến đổi khi thêm nhóm phosphat vào cản tyrosin, nhưng chưa xác lập được vai trò của những biến đổi như vậy trong quá trình sinh u.

**Những yếu tố sinh trưởng và cảm cảm thụ quan** Một tiến bộ quan trọng về khái niệm đã có được từ những hướng nghiên cứu khác nhau về chức năng sinh u và chức năng yếu tố sinh trưởng (hình 59-3). Sự tăng sinh và biệt hóa của những tế bào bình thường được điều hòa bởi những tín hiệu dẫn xuất từ việc gắn những yếu tố sinh trưởng với các cảm thụ quan trên bề mặt tế bào. Hai yếu tố sinh trưởng đã được xác định rõ hơn là yếu tố sinh trưởng

từ tiểu cầu (PDGF-platelet-derived growth factor) làm tăng sinh trưởng của tế bào mô liên kết và cơ trơn, và yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGF-epidermal growth factor) cần thiết cho sự phát triển tối ưu những tế bào biểu mô *in vitro*. Những cảm thụ quan với PDGF và EGF có một protein tyrosin kinase

được hoạt hóa khi gắn với PDGF hay EGF. Người ta chưa biết là liệu cảm thụ quan yếu tố sinh trưởng và protein tyrosin kinase của oncogen có làm thay đổi một số công năng protein đích bên trong tế bào hay không.

**Hình 59-3. Mối liên quan có thể có của sinh học phân tử các yếu tố sinh trưởng với chức năng của oncogen.** Những yếu tố sinh trưởng là những phân tử nhỏ cho tín hiệu hoạt động nhân đôi và biệt hóa tế bào bằng cách gắn với những cảm thụ quan đặc hiệu trên bề mặt các tế bào đích. Như đã thấy, một số những protein sau bởi oncogen thích ứng vào con đường chung của hoạt động của yếu tố sinh trưởng. Các oncogen có thể biến đổi tế bào bằng cách truyền tín hiệu cấu tạo, không điều hòa cho sự sinh trưởng tế bào từ vị trí đặc biệt của chúng trên con đường. Về chi tiết xem trong bài.



Một protein mã bởi oncogen của virus sarcom khi sis, có liên quan mật thiết với PDGF, oncogen erbB của virus bệnh u nguyên hồng cầu chim, có vẻ là một thể cắt cụt của phân tử cảm thụ quan với EGF. oncogen fms của một chủng virus sarcom mèo có thể có liên quan tới cảm thụ quan của yếu tố sinh trưởng đại thực bào gọi là CSF-1. Những nhận xét đó đã dẫn đến kết luận là tín hiệu sinh trưởng không điều hòa liên quan trong biến đổi tàn tạo có thể là kết quả của những thay đổi các yếu tố sinh trưởng, các cảm thụ quan của chúng hay những yếu tố khác trong con đường di.

**Những protein của oncogen ras** Những protein mã bởi các oncogen ras có ở mặt trong của màng tế bào. Chúng có cùng hoạt tính chức năng, việc gắn guanin triphosphat (GTP) với một họ những protein gắn GTP hay protein G. Các protein G được thấy cũng với phức hợp adenylat cyclaza ở mặt trong của màng tế bào và chúng tham gia vào việc truyền những tín hiệu từ bề mặt tế bào dẫn tới những thay đổi mức độ của những nucleotid vòng bên trong tế bào (xem chương 67). Ô men ruột các gen ras hoạt

động thông qua con đường adenylat cyclaza-protein kinase. Như vậy, những protein gây biến đổi ras có thể là một lớp của những protein G đã bị thay đổi, truyền tín hiệu sinh trưởng cấu trúc.

**Những protein oncogen trong nhân tế bào** Những protein mã bởi ba trong những oncogen ở bảng 59-1, myb, myc và fos được khu trú trong nhân tế bào. Cái tương đương bình thường của myb được biểu hiện nổi bật trong pha G1 của chu trình tế bào ở một số chủ không phải tất cả các tế bào. Hai gen khác có vẻ gắn chặt với con đường yếu tố sinh trưởng. Khi những nguyên bào xí dã bị ngừng phát triển dưới tiếp xúc với PDGF thì một bộ gen đặc biệt được biểu hiện (vào khoảng giữa 10 và 30), bao gồm các oncogen nguyên sinh c-fos và c-myc và có tăng mức ARN thông tin tế bào đối với những gen đó. Sự biểu hiện c-myc cũng được tăng cường ở những tế bào di vào chu trình sinh trưởng thì sự biểu hiện c-myc rõ ràng không thay đổi. Khi tế bào mất khả năng phân chia, ví dụ trong những tế bào ở thời kỳ sau phân bào hay đã biệt hóa thì biểu hiện c-myc ngừng. Do đó những oncogen nguyên

sinh lý có thể hoạt động bình thường như là những điều hòa "hoạt động", sinh trưởng và biệt hóa của tế bào và có thể là những dịch trong nhân đối với các tín hiệu xuất phát từ yếu tố sinh trưởng. Khi bị thay đổi hay mất đi điều hòa chúng có thể tạo nên một con đường chủ yếu đối với sự phát triển tế bào mới kiểm soát và sự biệt hóa bất thường đặc trưng cho tình trạng tân tạo. Cả hai protein myc và myb đều có hoạt năng gắn ADN nhưng có chế hoạt động của những protein nhân thì chưa biết.

**VIỆC DÙA THỰC NGHIỆM NHỮNG ONCOGEN HOẠT ĐỘNG VÀO BÊN TRONG NHỮNG TẾ BÀO MẦM VÀ NHỮNG TẾ BÀO THÂN GỐC CỦA MỎ** Một cách tiếp cận để chứng minh thế năng sinh u của những oncogen liên đới với khối u, là chuyển những oncogen được hoạt hóa sang những tế bào bình thường *in vivo* và quan sát tác dụng của các gen ấy trên sự phát triển. Nhiều gen khác nhau như gen đặc hiệu cho globulin miễn dịch và hormon sinh trưởng đã được đưa bằng vi tiêm (microinjection) vào bên trong trung chuột nhất đã được thụ tinh. Những gen "chuyển nạp" được tiêm sẽ tích hợp vào trong bộ gen của chuột con cái và một số trường hợp có biểu hiện ở những loại tế bào thích ứng (ví dụ những gen chuyển nạp globulin miễn dịch được biểu hiện chủ yếu tại các tế bào lympho B).

Bằng kỹ thuật như vậy việc đưa gen của kháng nguyên Tilly từ virus ADN SV40 gây u vào bên trong tế bào mầm của chuột nhất đã cho kết quả là sự hình thành u như đám rối màng mạch. Cũng tương tự như vậy việc đưa các gen chuyển nạp c-myc đã bị thay đổi cùng với những chuỗi khởi phát - tăng cườngilly từ virus sinh u vú ở chuột vào trong dòng tế bào mầm của chuột sẽ gây ra sự phát triển u vú ở một số chuột. oncogen được đưa vào hình như hoạt động như là một yếu tố bẩm chất về một sự phát triển tăng tốc của carcinoma vú, nhưng những sự kiện bô sung nữa có lẽ cũng cần thiết cho sự phát triển đầy đủ những u vú ở những con vật ấy.

Việc đưa những oncogen vào trong những tế bào gốc cây ghép được của tủy xương và những cơ quan lympho được làm bằng cách gây nhiễm các tế bào gốc *ex vivo* bởi các vector virus có chứa gen rồi mới ghép những tế bào ấy vào vật chủ đã được chuẩn bị một cách thích ứng. Việc đưa gen v-myc bằng kỹ thuật ấy vào trong tế bào gốc của túi bia gà gây nên

những tổn thương tăng sinh tiền tân tạo di trước sự phát triển của u lympho tế bào B. Việc này xảy ra khi không có sự hoạt hóa của các gen gây biến đổi như Blym-1 mà người ta thấy trong những tân tạo đã tiến triển hơn của hạt sry. Có thể cho là oncogen myc được hoạt hóa chịu trách nhiệm về những giai đoạn sớm tiền tân tạo của sự hình thành lympho trong hệ thống đó, trong khi những sự kiện bô sung như hoạt hóa Blym-1 có thể là cần để tân tạo tiền triều.

**ONCOGEN VÀ QUÁ TRÌNH SINH U NHIỀU CHIẾU ĐỘ** Ung thư ở người và những khối tân tạo do hóa chất ở động vật thường phát triển như một quá trình nhiều bước trong đó kiểu tế bào tân tạo bắt thường tiến triển thành mọi quần thể tế bào fan hụt bị không chế bởi lối với đặc điểm ác tính tăng dần. Người ta nghĩ rằng sự tiến hóa của quá trình phát triển u ấy có một thời kỳ tiềm tăng di truyền và tiến bộ quá trình có thể chiếm một phần đáng kể của quãng đời cả thế cuộc bệnh. Trái lại những virus gây biến đổi cấp, mang những dạng oncogen được hoạt hóa có liên quan đến những ung thư không do virus, gây ra những khối tân tạo trong vòng vài ngày hay vài tuần nghĩa là với động học gọi ý đó là một quá trình một bước. Sự khác biệt ấy có thể do nhiều yếu tố. Thứ nhất nhiều oncogen virus mss những kinase đối với nhiều tế bào đích và có thể gây ra những thay đổi đột ngột mà dừng ra đối với nhiều đột biến khác nhau trong những tân tạo phát triển chậm hơn. Thứ hai, sự biểu hiện các oncogen được dẫn dắt bởi những yếu tố điều hòa mạnh (những chuỗi khởi phát và tăng cường của LTR tiền virus). Thứ ba là ghy biến đổi của những loại protein dương trong tế bào của cùng những gen ấy, có thể được hoạt hóa bởi những cơ chế không liên quan đến biểu hiện cao mức như vậy, ví dụ đột biến điểm ở acid amin 12 hay 61 của các protein mã bởi oncogen liên quan với ras ở người. Trong những hoàn cảnh như vậy thi hoạt động phối hợp của nhiều gen có thể là cần để gây cùng một kiểu hình bị biến đổi mà có thể do sự biểu hiện không điều hòa, ở mức rất cao của chỉ một trong những gen ấy (như xảy ra với những retrovirus gây biến đổi cấp).

Điểm này được minh họa bởi những thí nghiệm chuyển nạp gọi ý sự cộng tác giữa những oncogen trong việc gây biến đổi các nguyên bào sơ nuôi cấy. Những gen ras được hoạt hóa từ những tế bào u ở người có thể gây biến đổi được những dòng tế bào

đã được bắt từ hóa nhưng không thể gây biến đổi hình thái dày dà của các nuôi cấy tế bào ban đầu. Như vậy trong hệ thống đột biến (và những oncogen khác mà bản thân không làm thay đổi những tế bào ấy) có thể bổ sung cho hoạt năng gây biến đổi những oncogen ras người. Đầu sau khi lắp ghép những chuỗi tăng cường sao chép mạnh vào với oncogen ras đã được hoạt hóa thì bản thân gen ấy cũng có thể gây biến đổi những nguyên bào xơ tiền phát nuôi cấy, được cho là do một mức biểu hiện cao hơn của oncogen. Việc đòi hỏi nhiều gen trong gây biến đổi có thể được quyết định một phần bởi mức độ biểu hiện oncogen và có hơn một oncogen tế bào có thể được hoạt hóa trong các sản tạo *in vivo*.

#### **NHỮNG VẤN ĐỀ CỦA VIỆC NGHIÊN CỨU ONCOGEN ĐỐI VỚI LUNG THƯ HỌC LÂM SÀNG**

Tác động làm sáng của việc xác định và phân tích những oncogen ở người và các sản phẩm của chúng có thể rộng lớn và quả thực là cách mạng. Ví dụ những cố gắng nhận biết và điều hòa những yếu tố môi trường và dinh dưỡng có thể gây nên hay phòng được ung thư, phụ thuộc năng nề vào những kỹ thuật dịch tễ học, những nghiên cứu trên sức vật và những thử nghiệm làm sáng trong đó lần suýt và tỷ lệ tử vong của bệnh là những kết quả đánh giá. Sự hiểu biết về những oncogen nguyên sinh đặc hiệu là mục tiêu của các chất sinh ung thư từ môi trường và của bản chất những thay đổi gây nên, có thể cung cấp những biện pháp tối ưu để đánh giá vai trò hiện tác của những chất có khả năng sinh ung thư và dễ dàng ra các tiếp cận phòng bệnh. Sự phác họa giải phẫu học phân tử của thay đổi sản tạo trong những dòng tế bào đặc hiệu có thể đưa ra thêm những phạm vi mới cho chẩn đoán. Một thí dụ có thể là việc dùng những kỹ thuật nhanh để phát hiện thay đổi của ARN-c-abl và hoặc của protein cho việc phân tích những tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy bao mạn tính. Sự hiểu biết những cơ chế phân tử mà các oncogen đã sử dụng đặc hiệu hơn, chính xác hơn để định hướng can thiệp bằng được lý.

---

## **60. CÁC KHÍA CẠNH DI TRUYỀN HỌC TẾ BÀO CỦA BỆNH Ở NGƯỜI**

---

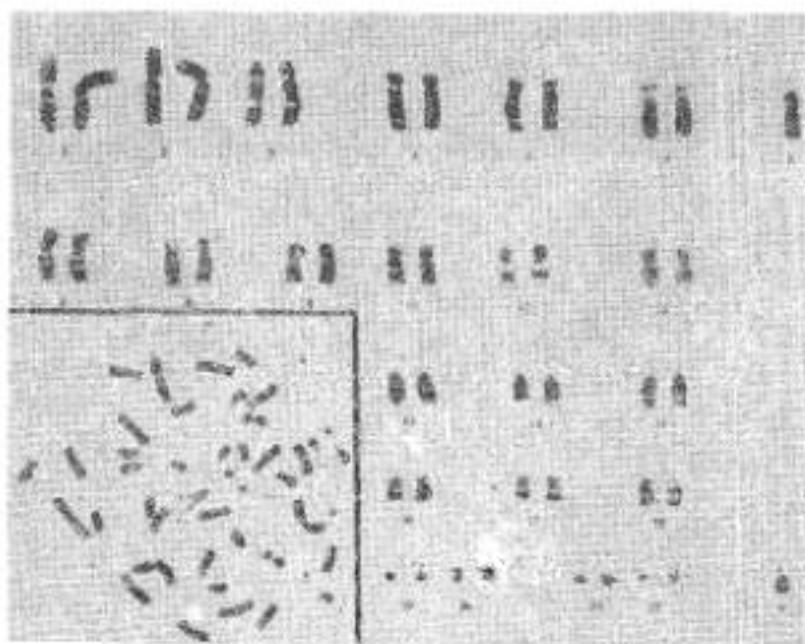
Bộ thể nhiễm sắc dày dà của người, giống như ở các loài khác, được bảo vệ cẩn thận, chống mọi thay

đổi, phần lớn những đột biến dù là về cấu trúc hay về số lượng cũng đều có hại. Họ chẳng chỉ là một sự tái sắp xếp cấu trúc đã cân bằng (một sự sắp xếp không đưa tới cả nhiễm khuyết lẫn nhau đối những đoạn có ý nghĩa của thể nhiễm sắc) được đưa vào trong quần thể và được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác (hình 60-1 cho thấy một bộ nhiễm sắc thể dày dà người bình thường). Trong phần chủ giải của mình đã định nghĩa nhiều từ dùng trong gen học tế bào người. Như là qui luật, một con số bất thường những thể nhiễm sắc thay đổi đến chết non, trừ trường hợp hiện tượng thể ba (trisomy) của thể nhiễm sắc thù nhất. Trái lại một số bất thường của thể nhiễm sắc giới tính thường được chịu đựng tốt dù thường là có vô sinh hay giảm sinh. Tuy nhiên không những bào thai người thì những bất thường về cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể là thông thường và sự thực đó là nguyên nhân chủ yếu được biết của việc hủy hay xài thai sớm. Dù sao không phải mọi bào thai có một bộ nhiễm sắc thể bất thường là đều bị xài và những thai còn sống sót đã thành chất liệu cho gen học tế bào của y học.

Những rối loạn lâm sàng, do mất cân bằng nhiễm sắc thể, có những đặc điểm thay đổi bao gồm phát triển giải phẫu bất thường, thiếu năng tâm thần, rối loạn hành vi và rối loạn sinh trưởng và phát triển giới tính. Dù khi vô sinh, xài thai liên tiếp hoặc sinh ra trẻ khuyết tật, đó là lời biếu hiện bệnh của những người có bộ thể nhiễm sắc bất thường nhưng lại có sự phát triển chung bình thường.

Những rối loạn vừa nói nói là do mất cân bằng thể nhiễm sắc tác động đến các mô trong toàn cơ thể. Ngoài ra thay đổi có thể xảy ra trong bộ thể nhiễm sắc trong một tế bào đơn của một số mô thưa náo đó. Một tế bào đột biến như thế có thể có một lợi thế tăng sinh so với những tế bào bình thường, trong trường hợp ấy, một clon mang bộ thể nhiễm sắc bất thường có thể phát triển giữa những tế bào bình thường khác. Mặc dù trong nhiều trường hợp những clon đột biến như vậy không có ý nghĩa về lâm sàng, nhưng có nhiều bằng chứng cho rằng chúng cũng quan trọng trong bệnh nguyên của ung thư.

Chương này nhằm vào các khía cạnh cấu trúc và chức năng của thể nhiễm sắc bình thường là cơ sở cho sự hiểu biết những thay đổi thể nhiễm sắc trong bệnh ở người. Ngoài ra, những thay đổi nhiễm sắc thể quan trọng trong y học của người lớn và những hậu quả của chúng cũng sẽ được trình bày vẫn tắt.



Hình 60-3. Nhịp sắc thể tế bào lympho người bình thường bị ngừng ở kỳ giữa và nhuộm dài G (G cho Giemsa). Trong khung nhỏ là sự sắp xếp của các thể nhiễm sắc ở trong một tế bào nguyên vẹn và phần còn lại của khung là sự sắp xếp theo thể tự thành karyopy. Vào lúc giàn phân bắt đầu mỗi thể nhiễm sắc gồm hai phần giống hệt nhau gọi là nhiễm sắc nè chị em và được nhận biết bởi chiều dài trong đổi, vị trí của thể trung tâm và một chuỗi các dài cách biệt có chiều dài và độ bất màu khác nhau. Số dài trông thấy ở dưới kính hiển vi thay đổi theo từng tế bào phụ thuộc vào mức độ đóng đặc của thể nhiễm sắc. Số 300 đến 400 dài trông thấy ở một tế bào riêng biệt có thể tăng lên nhiều lần nếu chọn những tế bào có thể nhiễm sắc dài hơn. Phản ứng nghĩa là nhiều dài nhìn thấy trong hình này có thể phân ra thành những dài phục. Bình thường mô hình dài G ở hai thể nhiễm sắc của một đối thể giống nhau mà mỗi số vùng đa dạng, ví dụ như thấy trong hình 60-4.

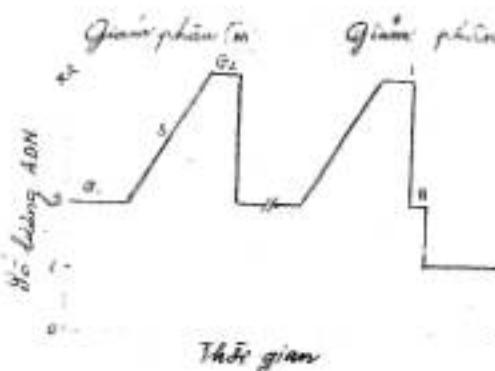
Thể trung tâm của một nhiễm sắc thể chia nó thành một cánh ngắn ( $p$ ) và một cánh dài ( $q$ ). Số 13 đến 15, 21, 22 và Y được gọi là sún đều vì thể trung tâm của chúng nằm ở gần cuối; cánh  $p$  nhỏ của mỗi thể nhiễm sắc luôn có mang một vùng tổ chức hạt nhân thường hay gây ra một eo thắt như phản hiện ở thể nhiễm sắc tại kỳ giữa (hình eo thắt ở thể trung tâm là eo thắt tiền phái).

Theo danh pháp tiêu chuẩn, cái karyopyt ấy được mô tả là 46, XY cho thấy rằng số thể nhiễm sắc của nó là 46, thể nhiễm sắc giới tính của nó là một X và một Y và số những thể nhiễm sắc thớt (không kể X và Y) là 44. Nhưng thí dụ sau nói lên cách dùng phổ biến danh pháp ấy: một karyopyt nữ bình thường là 46, XX, +18. Một tế bào chỉ có một thể nhiễm sắc giới tính, một X, và có khuyết khuyết ở cánh ngắn thể nhiễm sắc 5 sẽ được mô tả là 45, X, 5p-. Một tế bào nam mà có chuyển chỗ giữa cánh dài thể nhiễm sắc số 2 và cánh ngắn thể nhiễm sắc 3 thì sẽ được mô tả là 46, XY, (12q;3p); điểm gãy chính xác được chỉ bằng những chữ và ký hiệu phụ.

## CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA THỂ NHIỄM SẮC

Các thể nhiễm sắc thâm ở người được đánh dấu từ 1 đến 22 và thể nhiễm sắc giới tính được ký hiệu là X và Y (hình 60-1). Mỗi cái có thể được nhận biết qua kính hiển vi bởi đặc tính hình thái như chiều dài và vị trí tương đối của thể trung tâm và bằng những đặc điểm bất màu nhuộm (mẫu hình các dài). Người ta nghĩ rằng một thể nhiễm sắc của động vật có vú gồm một chuỗi xoắn kép acid desoxyribonucleic (ADN) trải dài từ đầu này qua thể trung tâm đến tận đầu kia.

*Hình 60-2. Sơ đồ biểu diễn các chu trình phân chia tế bào giàn phân và giàn phân như đã mô tả trong bài. G1 và G2 = khoảng thời gian trước và sau S, là giai đoạn ADN tái tạo. Mỗi khoảng cách ấy kéo dài nhiều giờ; gấp lại chúng thành pha nghỉ; M = giàn phân; I và II - hai lần phân chia của giàn phân. Lượng ADN của các tế bào trong một trạng thái sau khi được thụ tinh hoặc ở một tế bào phân chia vừa ra khỏi giàn phân; 4c = lượng trong một tế bào mà thể nhiễm sắc đã được sao chép đầy đủ và sẵn sàng đi vào giàn phân hay giàn phân.*



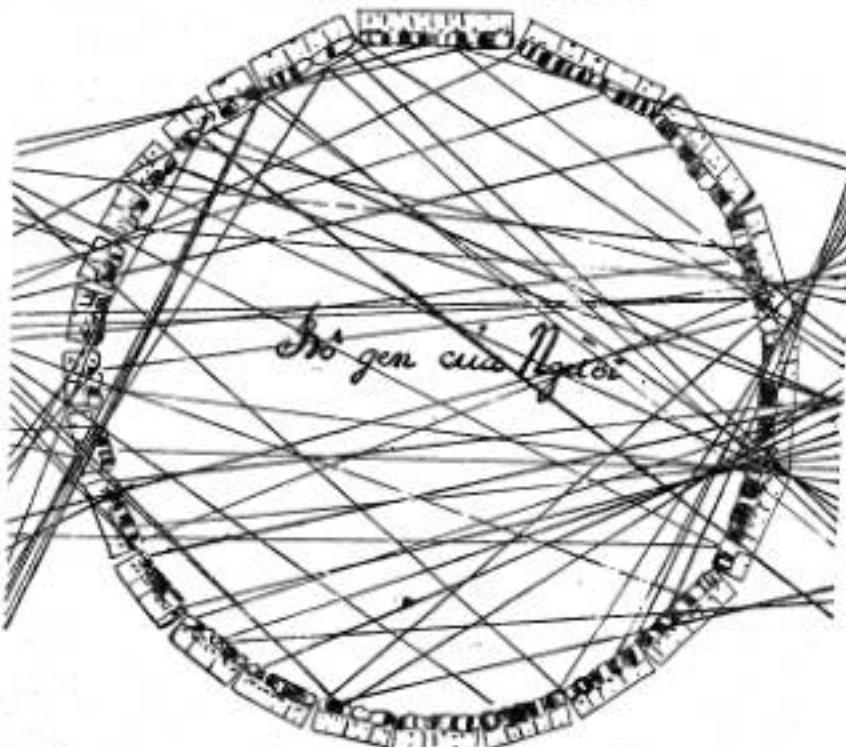
**Chu trình phân chia tế bào** Các thể nhiễm sắc phải nhân đôi trước khi phân chia tế bào xảy ra. Quá trình nhân đôi ấy xảy ra trong thời gian vài giờ trước khi bắt đầu giàn phân hay giàn phân (meiosis) trong một pha của chu trình tế bào gọi là S, cho tổng hợp ADN (hình 60-2). Như thế là từ lúc hoàn tất S đến lúc hoàn tất pha giữa, mỗi thể nhiễm sắc sẽ chứa hai vòng xoắn kép ADN hệt nhau và nhân chứa ADN bốn lần nhiều hơn là tinh trùng hay trứng. Trong quá trình giàn phân các thể nhiễm sắc sẽ

bị cô đặc lại và có thể trung thủy hai thể nhiễm sắc từ chị em ở cuối pha đầu hay đầu pha giữa (hình 60-1). Pha giữa là giai đoạn của chu trình phân chia tế bào thường được dùng trong phân tích gen học tế bào.

Khi bắt đầu pha sau, vùng thể trung tâm của mỗi thể nhiễm sắc tách ra và hai thể nhiễm sắc từ nhanh chóng di chuyển về hai cực đối của trực phân bào. Ngày kia mỗi cực nhận được toàn bộ thể nhiễm sắc từ thể mang nhãn - trước đây vào cuối pha đầu đã bị bung ra - nay được lắp lại quanh mỗi cụm hình thành nhân dày dặn của hai tế bào con, hai tế bào này xuất hiện ở pha cuối. Hai tế bào con xuất hiện ở cái được gọi là pha G<sub>1</sub> của chu trình tế bào, ở đó chúng nằm nguyên không tái sao trù trừ khi một lần phân chia khác nữa được chuẩn bị và khi ấy chúng bước vào pha S. Những tế bào tham gia vào một số chức năng biệt hóa thường không tái sao nữa.

Phân lớn những tế bào bình thường trong cơ thể người đều là lưỡng bội, nghĩa là chúng có hai lần số đơn bộ thể nhiễm sắc, là số có trong một giao tử (đơn bộ = 23; lưỡng bộ = 46). Trong dòng tế bào nhằm dành cho sự hình thành giao tử, những tế bào có thể được biến hóa thành tinh trùng hay trứng sẽ trải qua chu trình giàn phân cho đến khi chúng bước vào hai quá trình phân chia đặc biệt gọi là phân bào giảm nhiễm hay giàn phân. Trong giàn phân sự xếp dồn những thể nhiễm sắc theo từng cặp ra (thể nhiễm sắc I từ bố và I từ mẹ và cũng như vậy) và xảy ra tái tổ hợp gen (xem chương 57). Trong giàn phân lần đầu những thể nhiễm sắc tách riêng ra và số thể nhiễm sắc lưỡng bộ thu lại thành đơn bộ nghĩa là khi ấy mỗi tế bào chỉ chứa một nửa của mỗi 22 (đã nhân đôi) thể nhiễm sắc tự thân cộng với một thể nhiễm sắc (đã nhân đôi) giới tính. Không có pha S xảy ra ở giữa lần giàn phân đầu và thứ hai (minh họa trong hình 60-2, bên phải), cho nên ở lượt phân chia thứ hai, trong đó các thể nhiễm sắc từ chị em tách ra, các tế bào xuất hiện duy trì số đơn bộ thể nhiễm sắc nhưng giảm lượng ADN chứa của chúng xuống một nửa đối với những tế bào lưỡng bộ G<sub>1</sub> ở các mô thâm. Khi thụ tinh một trứng bởi một tinh trùng, cả sự tạo thành nhiễm sắc thể lẫn lượng ADN của hợp tử được phục hồi như tế bào thâm G<sub>1</sub>. Khi ấy một giai đoạn S trong hợp tử cho phép sự phục hồi những chu trình phân chia tế bào bình thường đặc trưng cho các tế bào thâm.

Hình 60-3. 24 nhiễm sắc thể của người được xếp thành vòng tròn. Những dài đặc biệt được làm nổi lên bằng những ký hiệu gen để bảo với những số chỉ danh đã được thỏa thuận trong hàng loạt những hội nghị quốc tế. Từ vài trăm gen đã được lập thành bản đồ trên những vùng thể nhiễm sắc đặc hiệu, mỗi số nhỏ có ý nghĩa y học đã được chọn ra và vị trí của chúng được chỉ rõ. (Còn về một danh mục phổ biến những định khu của tất cả các gen đã biết ở người xin xem Mc Kusik).



#### A. KHÁNG NGUYỄN BÊ MẶT TẾ BÀO

- 1 Rhesus
- 2 Duffy
- 3 MNSS
- 4 MHC
- 5 ABO
- 6 Lewis
- 7 Letheran
- 8 Xg

#### B. NHỮNG SẢN PHẨM TẾ BÀO BIỆT HÓA

- 1 Globulin miễn dịch chuỗi nhẹ capra
- 2 Glucagon
- 3 Transferin
- 4 Albumin
- 5 Alpha-fetoprotein
- 6 Fibrinogen
- 7 Collagen I
- 8 Interferon (bạch cầu)
- 9 Insulin
- 10 Huyết sắc tố beta

#### F. "GEN UNG THỦ"

- 1 U Wilson
- 2 U nguyên bào vúng mạc
- 3 U màng não

#### C. CÁC GEN GÂY BỆNH

- 1 Mùa vân Huntington
- 2 Tăng sinh thường thận him sinh
- 3 Hội chứng Prader - Willi
- 4 Tăng cholesterol huyết già dinh (cảm thụ LDL.)
- 5 Loạn đường cơ Duchenne
- 6 Hội chứng Hunter
- 7 Bệnh ưa chảy máu B
- 8 Bệnh ưa chảy máu A
- 9 Thiếu năng tinh thần liên kết X

#### E. CÁC LOẠI KHÁC

- 1 Phosphoglucomutaza
- 2 ARN ribosom 5S
- 3 Phosphoglucomutaza-2
- 4 Dihydrofolate reductaza
- 5 Lactat dehydrogenaza A
- 6 ARN ribosom
- 7 Lactat dehydrogenaza B
- 8 Esteraza D
- 9 Đoạn ADN DHSI
- 10 Hexosaminidaza A
- 11 Metallothionein
- 12 Thymidine kinase
- 13 Supercoiled dimerataza-I
- 14 Yếu tố quyết định tính hem
- 15 Steroid sulfataza
- 16 Đoạn ADN DXS 7
- 17 G-6-PD

**Biết hóa nhiễm sắc thể.** Mỗi nhiễm sắc thể được biệt hóa chiều dài của nó và một số khía cạnh của sự biệt hóa ấy có thể phân dài trên kính hiển vi quang học. ADN thì phức tạp hơn với một số protein theo cách rất đặc hiệu. Phức hợp ADN-protein cũng với một số acid ribonucleic kết hợp (ARN) được gọi là *chất nhiễm sắc*. Người ta cho rằng cấu trúc thanh mảnh của ADN và cách nó được kết dính lại và tương tác với những protein là gắn liền với việc điều hòa sản xuất ARN và tái tạo ADN, và có thể cả sự biệt hóa tế bào.

Những chuỗi bazơ nucleotid trong ADN tạo ra các gen và có thể được sao thành ARN thông tin, được phân bố trong suốt chiều dài của các thể nhiễm sắc khác nhau. Những chuỗi ấy quá ngắn nên không thấy được bằng kính hiển vi). Để tạo được bản đồ của trên 400 gen ở các nhiễm sắc thể đặc hiệu, trong mỗi số trường hợp tới những vùng đặc hiệu của một nhiễm sắc thể. Hình 60-3 nêu lên bản đồ khu trú một số ít trong nhiều gen có ý nghĩa lâm sàng y học.

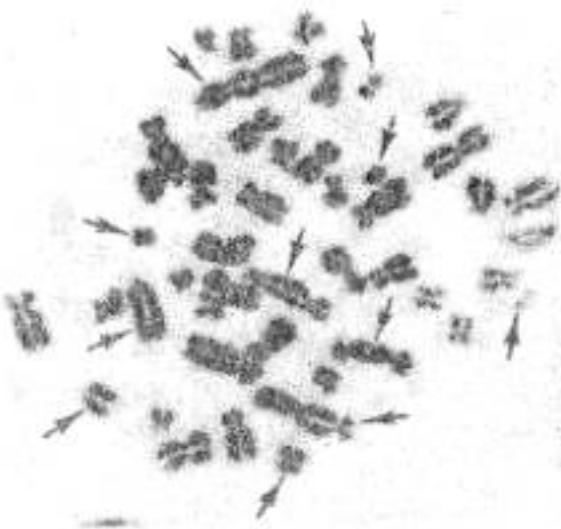
Một số đoạn của ít nhất 12 nhiễm sắc thể thay đổi về chiều dài giữa các cá thể. Những đoạn đó có thể được mô tả bởi đặc tính bắt màu của chúng (hình 60-4). Những đoạn thay đổi gồm có những chuỗi nucleotid không được sao, có tính lắp lại cao của ADN và được truyền từ bố mẹ sang con cái thẳng theo qui luật Mendel. Các kỹ thuật gen học phân tử, có ích như sự mở rộng của cách quan sát hiển vi các nhiễm sắc thể ở người, cho phép nhận biết và xác định ở mức độ phân tử một số còn lớn hơn

nhiều đoạn thay đổi của ADN, những cái siêu biến đổi, những cái mà đôi khi được gọi là những đoạn dài *đa dạng của những mảnh hàn ché* (RFLP). Cái biến thành trong cả những đoạn thay đổi và không thấy được trên hiển vi đều không liên kết với tác dụng kiêu hinh có thể phát hiện được. Dù sao chúng cũng được dùng như là những cái đánh dấu để bao có ích trong chẩn đoán trước khi sinh người ta thấy chúng nằm rất gần những địa điểm có liên quan tới bệnh (như là bệnh loạn đường co Duchenne) và trong việc xác định giao tử ở con sinh đẻ, quan hệ cha con và sự sống sót của các mảnh ghép.

Những đoạn khác nhận thấy bằng hiển vi ở cảnh ngần của những nhiễm sắc thể nhân có thể trung tâm lệch, được dành cho việc sản xuất những ARN ribosom và hạch nhân. Trong khi qua trình phân bào tiến triển, những vùng tổ chức hạch nhân có xu hướng giữ tương đối không đồng đặc chủng hơn là những vùng khác. Kết quả là ở pha giữu chúng bắt màu nhạt và như vậy cách biệt với những đoạn chất nhiễm sắc đậm đặc ở xa chúng trên các cạnh của nhiễm sắc thể - *những vệt tinh* (vết tinh là những đoạn đa dạng vừa nêu). Vài vùng khác mà thường đổi không đậm đặc ở pha giữu và thường hay được thấy hơn là phần còn lại bị tan vỡ hoàn toàn của chất nhiễm sắc ("gay") thì được thấy với tỷ lệ phần trăm thấp ở những tế bào của một số người bình thường và đôi khi được gọi là những *vết dễ gãy*. Trong một số nhô trường hợp được nghiên cứu để những vị trí dễ gãy như vậy có thể nhìn thấy ở pha giữu xi hưng là một tình trạng trời được di truyền. Chỉ có một vùng như thế được biết là có ý nghĩa trong liên quan tới một tình trạng ở người, là vùng



Hình 60-4. Những nhiễm sắc thể ở pha giữu được nhận diện dài C (C cho thể trung tâm cho chất nhiễm sắc hàn uỷ hình thành) cho thấy tính chất thay đổi di truyền về chiều dài của dài C trong nhiễm sắc thể I (mỗi tên).



Hình 60-5. Các điểm gãy và tái sắp xếp (tái sáp) ở những nhiễm sắc thể kẽ giữa của một tế bào lympho máu đã nhận tia x-quang hóa trước khi kích thích bằng phytohemagglutinin để di vào S và phân chia.

được khu trú gần đầu sa (đầu bên ngoài đối với thể trung tâm) của cánh dài của thể nhiễm sắc X; ở một số già dinh nó tách biệt như là một tình trạng liên kết với X kết hợp với một bộ chúng mà đặc trưng là thuyết tật tam thần, nét mặt đặc biệt và tính hoà ho点钟 X dễ gãy'. (Địa điểm ấy là một trong những địa điểm đã được ghi trên bản đồ như thấy trong hình 60-3). Những ví dụ khác về sự chuyên biệt hóa đoạn đọc nhiễm sắc thể bao gồm *gen kết thúc* và *sản động*. *Gen kết thúc*, phần cuối đầu tận của mỗi cánh, có một mối liên quan nào đó với màng nhân và có lẽ quan trọng trong việc duy trì tự trọng nhân ở pha nghỉ; các vùng thể trung tâm là nơi gắn các vi ống ở pha giữa.

Một thí dụ khác nữa về sự biến hóa nhiễm sắc thể là chuỗi đã được thiết lập qua đó những đoạn khác nhau tái sáp trong quá trình S; một số đoạn tái sáp sớm, số khác muộn. Nói chung tái sáp muộn của một đoạn nhiễm sắc thể thường quan với tình i g en học. Sự tương quan ấy được ví dụ bởi một trong hai nhiễm sắc thể X trong những tế bào giới nữ; nhiễm sắc thể bị bắt hoạt bởi hiệu ứng Lyon thì gần như hoàn toàn tái sáp muộn (xem chương 57 về sự giải thích của sự bắt hoạt nhiễm sắc thể X).

Một loại chất nhiễm sắc ít được hiểu là cái mà từ lâu đã được gọi là *chất nhiễm sắc không thuận nhất-heterochromatin*. Nó rất đậm đặc không chỉ ở kẽ giữa mà trong suốt pha nghỉ. Một sự cố đặc chất nhiễm sắc như vậy rõ ràng tương quan với sự bắt

hoạt gen học và cả với sự tái sáp muộn. Một số vùng thi đậm đặc và không hoạt động trong tất cả các tế bào (chất nhiễm sắc không thuận nhất cấu tạo) trong khi số khác, ví dụ thể nhiễm sắc X, có thể hoặc đậm đặc và bắt hoạt hoặc mất đậm đặc và hoạt động (chất nhiễm sắc không thuận nhất tùy ý). Nhiều mất cân bằng thể nhiễm sắc vẫn có thể sống sau khi đẻ, bao gồm những đoạn thể nhiễm sắc giàu đoạn chất nhiễm sắc có vẻ không hoạt động hay không gây hoạt động được, nghĩa là những nhiễm sắc thể có thể là thuộc thể ba (trisomic) ở những cá thể còn sống sau đẻ hay trong trường hợp X là thể đơn (monosomic). Hoạt tính của gen đôi khi có bị ảnh hưởng nếu chúng được đặt gần những vùng của chất nhiễm sắc không thuận nhất có thể xảy ra như là kết quả của việc gãy nhiễm sắc thể và tái sáp xép lại.

Như thế trong mất cân bằng nhiễm sắc thể cả địa điểm gen đặc biệt lẫn các тип đặc biệt của những chất nhiễm sắc bị hư hại hay tái sáp đều quan trọng. Cũng thế, ý nghĩa của sự sắp xếp lại về cấu trúc có lẽ phụ thuộc vào việc định vị trí mới và bắt thường của những gen cấu trúc và điều hòa liên quan giữa chúng với nhau và với chất nhiễm sắc không thuận nhất.

May mắn cho nhà tế bào học là vài đặc tính biệt hóa của nhiễm sắc thể tương quan với những mô hình tế bào học có thể tạo nên và nhìn thấy trong phòng thí nghiệm. Một số kỹ thuật hiện được dùng để làm hiện mẫu hình những dải có chiều dài và

đặc tính nhuộm màu khác nhau (hình 60-1 và 60-4). Những mẫu hình áy giống hệt nhau trong mỗi thể nhiễm sắc I, mỗi nhiễm sắc thể II v.v... chỉ thay đổi ở những vùng trù da dạng đã nêu bên trên, do đó chúng có thể được dùng trong gen học tế bào làm sàng để xác định những nhiễm sắc thể và phát hiện và nhận biết các tái sắp xếp cấu trúc.

**Các nguồn gốc của sai lầm** Mỗi khía cạnh của chu trình phân chia tế bào đều phức tạp. Không còn nghi ngờ gì là một số lượng lớn những địa điểm gen phải hoạt động để sản xuất ra nhiều enzym và protein cấu trúc cần thiết, để khởi phát và hoàn tất một chu trình. Một sự tinh vi và chính xác đáng kinh ngạc được đòi hỏi trong những sự kiện như việc chuyển một tế bào từ G1 sang S; tiến trình trật tự của quá trình tái tạo, lắp ráp trực phân bào và chức năng của trục trong tách các nhiễm sắc tử trong quá trình phân bào. Một bộ phụ thêm của những địa điểm được hoạt hóa để cho phép một tế bào của dòng mầm vượt qua được những bước phức tạp của pha đầu giàn phân, bao gồm cả sự sắp đội những nhiễm sắc thể tương ứng, tái tổ hợp gen và rồi tách rời các nhiễm sắc thể. Có lẽ tất cả những cơ chế và quá trình áy đều có thể có sai lầm, đối với là ngẫu nhiên, cái khác gây nên bởi ảnh hưởng không thuận lợi của môi trường (xem hình 46-5) hay bởi sự có mặt của những đột biến có hại đối với một trong nhiều bước vừa nêu. Hơn nữa, bản thân nguyên liệu gen học cũng có thể bị tổn thương và một số typ tổn thương không được sán hay sửa một cách sai lầm ở ADN thì về lý thuyết có thể là tổn thất cho việc tái sắp xếp nhiễm sắc thể. Những sai lầm ở nhiều trong các bước áy nằm dằng sau tình trạng mất cân bằng nhiễm sắc thể. Các sai lầm xảy ra ở tế bào mầm trong quá trình thụ tinh và ở giai đoạn sớm của phân chia sau thụ tinh là rất quan trọng liên quan đến sự phát triển sai của bào thai và vú sinh; các sai lầm ở tế bào thận thì quan trọng trong liên quan tới tần tạo.

**NHỮNG BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ** Những đột biến đơn bazô trong một gen và những hủy hoại và sao chép những đoạn nhiễm sắc thể liên quan đến cả hàng trăm dài bazô thì nhà gen học tế bào cũng không nhìn thấy được. Trên thực tế, nếu muốn phát hiện được rối loạn trong mẫu băng (dài) của một thể nhiễm sắc bình thường thì phải có một đoạn ADN dài bị hủy hoại, sao chép hay chuyển vị. Điều đó có nghĩa là một đột biến thể nhiễm sắc mustin được phát hiện bằng vi thể thì phải hiểu quan điểm các lượng khá lớn ADN. Dấu sao cũng nên ghi nhận rằng cũng các yếu tố mới sinh được biết là gây nên những đột biến di truyền (theo nghĩa thông thường là những chất gây đột biến) thì nói chung cũng là những chất gây gãy nhiễm sắc thể và ngược

lại. Như vậy có thể yên tâm mà uộc định rằng có một phô trắc suốt từ những đột biến mà nhà tế bào gen học trông thấy được, xuống đến tận những cái phải xác định việc lắp chuỗi cho nucleotid. Những đột biến mà nhà tế bào gen học trông thấy được thường có tác hại rộng về phát triển hơn là những đột biến di truyền; những gen bình thường, thường là nhiều, cũng như những chất đặc biệt khác của chất nhiễm sắc mà chức năng của chúng thường chưa được rõ, được bao gồm trong những đột biến trông thấy được về mặt tế bào gen học.

Nếu toàn bộ một nhiễm sắc thể bị hư hại trong một mảnh cản băng thì bộ gen được gọi là thuộc thể ba (trisomy) hay thể đơn (monosomy) đối với nhiễm sắc thể (do đó là thể ba 13, thể đơn X). Những gen và chất nhiễm sắc được mang trên nhiễm sắc thể bị hư hại như vậy sẽ có ba liều hay đơn liều tùy theo chỗ không phải liều đối như bình thường khi liều lượng bất thường không tác động lên toàn bộ nhiễm sắc thể do kết quả của gãy và tái sắp xếp nhiễm sắc thể được gọi là hiện tượng thể ba một phần (partial trisomy) hay thể đơn một phần (partial monosomy) để cho thấy chỉ gồm những đoạn chứ không phải toàn nhiễm sắc thể (do đó có thể ba một phần, 13q, thể đơn một phần 4p). Trong băng 60-1 nếu lên những mảnh cản băng nhiễm sắc thể thông thường cả về số lượng lẫn cấu trúc.

**Tần suất** Tần suất phát hiện mất cân bằng nhiễm sắc thể tùy thuộc vào quần thể tham khảo. Người ta ước tính tối thiểu là có 1 trong 10 cái胎 ở người có bất thường nhiễm sắc thể. Ở phái và bào thai người bị khuyết tật tự nhiên thì tần suất mất cân bằng nhiễm sắc thể sẽ càng cao hơn nếu mẫu thử được làm càng sớm hơn khi có thai. Số tham gia của mảnh cản băng vào trong xây thai muộn và thai chết lưu đã không được nghiên cứu kỹ song có lẽ cũng có ý nghĩa. Trong hơn 65,000 trẻ sơ sinh liên tiếp hay lấy ngẫu nhiên đã được khám xét cho đến nay ở các phòng thí nghiệm khác nhau thì khoảng 1 trên 200 có bất bình thường nhiễm sắc thể một cách có ý nghĩa hoặc về số lượng hoặc về cấu trúc. Trong những nghiên cứu như vậy thì ít nhất 1 trong 200 trẻ sơ sinh là thuộc thể ba cho một trong những nhiễm sắc thể tự thân 21, 18 hay 13; khoảng 1 trên 350 sơ sinh có hiện tượng thể đơn X. Một trên 500 có một số tái sắp xếp cấu trúc, phần lớn là cân bằng về gen học. Nhưng lấy mẫu trong quần thể người lớn đối khi cho thấy một tái sắp xếp cân bằng cấu trúc, di truyền cũng như những con số dự kiến của XXY, XYY và XXX. Đã thấy nhiều những đoạn đa dạng di truyền có vẻ vô hại (hình 60-4) và những sắp xếp lại nhỏ về cấu trúc được chứng minh bằng những kỹ thuật nhuộm dài.

Bảng 60-1. Những mất cân bằng nhiễm sắc thể thường gặp ở quần thể người và đưa đến những hội chứng có thể nhận biết trên lâm sàng\*

Mất cân bằng	NST bị	Karyotyp+	Đặc điểm lâm sàng‡
		NST giới tính:	
Thể đơn	X	45,X	Hội chứng Turner
Thiểu một đoạn "thể đơn một phần"	X	46,XXp:-46,XXq:-46,X,r(X); 46,XXiso(Xp);46,X,iso(Xq)	Hội chứng Turner hay một số đặc điểm của nó
	Y	46,XYp:-46,XYq:-46,X,(Y); 46,X,iso(Yp);46,X,iso(Yq)	Hội chứng Turner hay một số đặc điểm của nó; hội chứng "loạn phát triển hỗn hợp" tuyến sinh dục có thể là do khi đồng tồn tại đồng tế bào 45,X; nguy cơ có u tinh hoàn
		NST tự thân:	
	4	46,XY,4p-	Gr,Cf,Mi,Ey,Sk,Gc,Ht,Co,Me.
	5	46,XY,5p-	Hội chứng mèo kêu=Cr,Mi,Cl,Me
	11	46,XY,11p-	WT,Ge,Me
	13	46,XY,13q-	RB,Cf,Me
	15	46,XY,15q-	Hội chứng Prader - Willi
	18	46,XY,18p-	Gr,CEa,Tc,Po,Sk,Ht,Me
	18	46,XY,18q-	Cl,Hy,Sk,Ey
	21	46,XY,r(21)	Cf,Hy,Fa,Me
		NST giới tính:	
Thể ba	X	47,XXX	Se,Me(nhẹ),Ps
	X	47,XXY	Hội chứng Klinefelter
	Y	47,XYY	Ta,Ae,Su,B; nhưng thường hay bình thường
		NST tự thân:	
	8	46,XY/47,XY,8+	Cf,Sk,Me (trung bình)
	13	47,XY,13+	Hội chứng thể ba 13: CLEa,Hy,PD,Un,H,D,V,Se,F,Ar,Me
	18	47,XY,18+	Hội chứng thể ba 18: CLEa,V,F,Gr,D,He,Me
	21	47,XY,21+	Hội chứng thể ba 21 (hội chứng Down)
Tất cả các đoạn thể ba một phần	NST giới tính Y: 46,X,r(X;Y)§		Ái nam ái nữ thực hay nam giới XX
		NST tự thân:	
	9	+9+	Cf
	22	+22q+	Gr,CEa,Cp,He,Hy,Co,
Thể hổn tạp	Cả hai	46,XY/46,XX	Ái nam ái nữ thực hay giả, tình trạng hổn tạp đối kháng nguyễn bì mặt huyết cầu.

\* Để đây xem Beaufort và Turleau

† nhiễm sắc thể giới tính có thể hoặc XY hay XX, nhưng ví dụ về karyotyp đã cho thể XY được dùng bất kỳ

‡ Những đặc điểm lâm sàng đưa ra chỉ báo gồm một số hàng định nhất. Thiếu một đoạn hay có kèm theo sao kép cái kia và các dạng kiểu hình là hậu quả của mất cân bằng phối hợp.

§ Chuyển chỗ một đoạn nhỏ của Y sang X chịu trách nhiệm về sự biến hóa tinh hoàn. Bất hoạt ngẫu nhiên của X bình thường hoặc của một nhiễm sắc thể có chứa nguyên liệu của Y quyết định kiểu hình sinh dục tinh hoàn hay đường trứng tùy theo

a. Được nêu tới qua bất kỳ một trong nhiều sáp xếp lại.

Ghi chú: Các chữ ghi tắt: Ac: tăng cường các Ar: Bệnh nhân thiếu năng lực cảm

B: rối loạn hành vi; Cf: tăng cường đặc biệt bất thường; Cf: diхотim đồng chất so với một đặc trưng Co: cảm co giật; Cp: sán mồi hút hàn; D: chết non; Ea: tái bất thường đặc trưng; Ey: bất thường mắt; F: những ngôn ngữ đặc trưng gần nhau và lặp lại; Ge: bất thường bộ phận sinh dục ngoài; Gc: chậm lớn rõ rệt; Hp: huyết áp cao; He: dị dạng tim; Hy: giảm trương lực và em; Me: giảm trí nhớ; Mi: bệnh não nhỏ; Po: tái thể đặc trưng bất thường; Pd: liệt thừa ngắn; Ps: thiên hướng tâm thần; RB: u nguyên bào vũng mạc; Sc: khuyết tật da đầu; Se: vô kinh thứ phát; Sk: bất thường bộ xương; Su: thiểu sinh; Ta: tái không R; Tc: tăng đặc trưng bất thường; V: bất thường nội tiết; WT: khối u Wilmz với sần không móng mắt.

Trong những quần thể người có thiểu năng tâm thần thì 10 đến 15% có nhiễm sắc thể bất thường, tỷ lệ còn lớn hơn nếu cả thế giới cũng có những khuyết tật giải phẫu. Người ta thấy trong một số nhóm tội phạm giới nam và ở dân ông vô sinh, một tỷ lệ cao những người có thừa nhiễm sắc thể giới tính, một X hay một Y. Những người dân bà vô sinh cũng bao gồm nhiều cá thể với thừa hay mất nhiễm sắc thể giới và một số đáng kể có tái sắp xếp nhiễm sắc thể cấu trúc; khoảng một phần tư nữ giới bị vô kinh tiền phát có một số bất thường ở nhiễm sắc thể X. Thỉnh thoảng cũng thấy trong nam và nữ giới vô sinh, những cá thể với gen ngần trễ quá trình giảm phân, nên được gọi là những đột biến giảm phân.

**Những bất thường về số lượng** Thể ba (trisomy) (47 nhiễm sắc thể) là bất thường nhiễm sắc thể hay thấy nhất ở những thai bị xài ngẫu nhiên sêôm, tiếp sau là thể đơn (45- monosomy nhiễm sắc thể) và thể tam bội (69 nhiễm sắc thể). Các nhiễm sắc thể thừa hay thiếu có thể hoặc là của bố hay của mẹ về gốc nguồn và sai lầm trong quá trình tách các nhiễm sắc thể có thể xảy ra ở dòng mâm, trứng thụ tinh (hợp tử) hay phôi non. Thể ba (trisomy) gặp trong mọi nhiễm sắc thể trừ cái số 1 đã được quan sát thấy trong xài thai ngẫu nhiên, hay thấy nhất là (thể ba 16).

Thể ba nhiễm sắc thể giới tính (XXY, XYY và XXX) thích hợp với sự sống trong tử cung; ngược lại thể ba nhiễm sắc thể thay đổi khi cho phép sống đến khi đẻ. Dù sao một tỷ lệ nhỏ thể ba nhiễm sắc thể thay đổi sống sau đẻ. Với mục đích thực hành thì chỉ có thể ba 21, 18 và 13, theo lần số giảm dần. Các thể ba 18 và 13 gây chết non. Do đó thể ba nhiều ở người lớn là thể ba 21, XXY, XXX và XYY. Một số ít các thể ba nhiễm sắc thể thay đổi như thể ba 8 thành thoảng cũng được nêu ra trong hiện tượng khám với cấu thành tế bào bình thường (hiện tượng khám là sự cùng tồn tại của nhiều quần thể tế bào khác nhau về gien học, tất cả đều có gốc từ một hợp tử đơn).

Thể đơn nhiễm sắc thể thay đổi ngay trong các thai bị xài. Trái lại thể đơn X(45,X) thấy ở khoảng 1,5% các hợp tử thai được biết. Nó thường được thấy trong các bào thai người bị xài ngẫu nhiên (khoảng 10%) và có với tỷ lệ một trên vài nghìn trẻ sơ sinh sống. Chưa biết lý do tử vong của phôi và bào thai 45,X, dù không có nghi ngờ gì về sự tham gia của những bất thường về phát triển; những bất

thường tim mạch và thận là thông thường ở một số ít còn sống sót. Trong thể đơn (monosomy) X, nhiễm sắc thể giới tính bị mất có thể hoặc là một Y hay một X và là từ gốc bố hay gốc mẹ. Thường nhiễm sắc thể giới tính thứ hai không hoàn toàn vắng mặt mà bị thay thế bởi một Y hay X đã được sắp xếp lại về mặt cấu trúc. Thể khám là thông thường ở những đứa trẻ sống với thể đơn X (monosomy); ở đây các bộ được cư trú bởi không chỉ những tế bào với bộ 45, X mà cả bởi những tế bào khác, có thể với bộ nhiễm sắc thể giới tính thứ hai đã được sắp xếp lại theo một cách nào đó.

Chiếm ba thể nhiễm sắc hiếm thấy ở trẻ đẻ sống và thường dẫn đến chết sớm ngay khi trong thể khám có tế bào bình thường: 46 XY, XY/69 XXX. Những tác dụng kiểu hình của thể ba nhiễm sắc thể thay đổi của 47XXX và thể đơn X (45,X) có tính chất đặc trưng và được xác định rõ ràng cho nên việc chẩn đoán thường không khó (xem chương 333). Những tác dụng của các thể tăng 47, XYY và 47, XXX kém rõ ràng hơn cho nên những bộ ấy thường ít được chẩn đoán. Thể khám với sự cùng tồn tại của các quần thể tế bào bình thường và bất thường có thể gây ra một kiểu hình bất thường gần với bình thường.

Các cơ chế gây những bất thường về số lượng thi có thể rất nhiều và chưa được xác định.

Có một tác dụng rất rõ ràng nhưng không giải thích được của tuổi mẹ trong thể ba 21, 18, 13, XXY và XXX. Lí nhất là trong trường hợp trisomy 21, tác dụng của tuổi mẹ đã thể hiện bất chấp tình trạng hoặc trứng có đóng góp thể nhiễm sắc thay đổi và lúc thụ tinh hay không. Trên 1/3 số trẻ có trisomy 21 là do phụ nữ trên 35 tuổi sinh ra trong khi nhóm tuổi này chỉ chiếm có 1/10 tổng số sinh đẻ.

Tần số của thể ba 21 tăng từ 0,5 đến 0,7 trên 1000 trường hợp đẻ sống giữa tuổi 21 và 23 đến 3,1 trên 1000 ở tuổi 35; 10,5 trên 1000 ở tuổi 40 và 33,6 trên 1000 ở tuổi 45. (Tác dụng của tuổi cha cũng có thể có ở thể ba 21). Chiều tia X liều thấp ở người mẹ cũng liên quan đến tăng tần suất của thể ba 21. Sau khi một đứa bé có thể ba 21 đẻ ra thì nguy cơ tái diễn trong những lần chửa sau tăng lên xấp xỉ 1%. Về nguyên nhân của thể ba X, sự kết hợp thường gặp của bộ 45, X trong thể khám với các bộ bình thường và với tái sắp xếp cấu trúc của X và Y cho thấy là giao tử hay phôi trước khi làm tổ thường là mục tiêu của sự cố gây gãy nhiễm sắc thể.

**Những bất thường về cấu trúc** Một số những tái sắp xếp cấu trúc nhiễm sắc thể là do di truyền và một số khác là biểu hiện đột biến mới. Chưa biết nguyên nhân của tái sắp xếp mới, dù người ta cho rằng một phần là do ngẫu nhiên và một phần là do tác dụng của những nhân tố môi trường như hóa chất gây đột biến hay bức xạ ion hóa lên dòng mầm giao tử hay phôi non (hình 60/5). Phần lớn tái sắp xếp de novo là có nguồn gốc ở người cha.

Nhiều tái sắp xếp nhiễm sắc thể đã biết chỉ được phát hiện một lần hay một số ít lần. Số khác được phát hiện nhiều lần. Cũng một thứ xảy ra ở những ca thể và gia đình không có liên quan với nhau. Ví dụ sự chuyển vị này gấp nhất có thể xảy ra hoặc là kết quả của một đột biến mới hoặc do di truyền tác động lên nhiễm sắc thể 14 ở thế trung tâm hoặc gần thế trung tâm của chúng. Trong sự chuyển vị ấy chỉ mất chất nhiễm sắc trơ từ những cánh ngắn nhỏ. Cũng may gặp sự chuyển vị tương tự ở nhiễm sắc thể 14 và 21. Các bộ nhiễm sắc thể mang tái sắp xếp có thể được cân bằng về một gen học hoặc thực sự là như vậy nên không chuyển đạt một tác dụng kiểu hình bất lợi nào cho những người mang; khoảng hai phần ba số tái sắp xếp được phát hiện khi theo dõi nhưng trường hợp để sống sau đó là được cân bằng thế nhưng bộ nhiễm sắc thể có thể mất cân bằng và tác động xấu lên phát triển đó là trường hợp thông thường khi tái sắp xếp được phát hiện trong khi theo dõi những xảy thai tự nhiên hay ở những cá thể có nhiều dị dạng và thiếu năng tâm thần. Một số tái sắp xếp cân bằng được truyền từ thế hệ này qua thế hệ sau mà không gây ra tác dụng làm sàng. Dấu sao trong những trường hợp khác chúng rất quan trọng đối với những thành viên của người thân thích đã di truyền chúng, do việc mang thai với bộ gen không cân bằng. Ví dụ những người mang một số chuyển vị 13 và 14 (đã nêu trên) là có nguy cơ sinh những đứa con có hội chứng thể ba 13, và những chuyển vị được di truyền bao gồm nhiễm sắc thể 21 có xu hướng cho hội chứng thể ba 21. Khoảng 5% trẻ để sống có hội chứng thể ba 21 thì có một chuyển vị và khoảng một phần năm số ấy có thể phát hiện chuyển vị trong bố hoặc mẹ. Bởi vì phần lớn những trẻ với hội chứng thể ba 21 do chuyển vị được sinh từ những phụ nữ dưới 30 tuổi nên việc tìm một chuyển vị là quan trọng khi đứa trẻ có hội chứng làm sàng đó được sinh ra từ bố mẹ trẻ.

Những chuyển vị khác nhau dành cho các người mang những nguy cơ khác nhau về khả năng sinh con có tái sắp xếp không cân bằng. Không thể dự đoán trước được những nguy cơ đó trên cơ sở lý thuyết về các chuyển đổi có thể xảy ra trong quá trình giảm phân. Nhưng số liệu kinh nghiệm có ích về nguy cơ của các chuyển vị thường gấp dãy được thu thập. Ví dụ như chuyển vị 14; 21, sẽ gây nguy cơ sinh con có hội chứng trisomy 21 cho 2% người mang là nam giới cân bằng và 10% người mang là nữ giới.

Ngược lại mỗi người mang cân bằng của chuyển vị 21; 21 chỉ chờ đợi có những đứa con không cân bằng. Thông tin loại ấy là cần thiết cho những ai muốn nghe theo tư vấn di truyền đối với những rối loạn nhiễm sắc thể.

**NHỮNG KẾT HỢP BỆNH** Những tổ hợp khác nhau của các bối thường ở những cá thể có khuyết tật liên quan với các thay đổi tại bộ nhiễm sắc thể. Bằng cách ấy người ta đã xác định được những hội chứng làm sàng do các mất cân bằng nhiễm sắc thể đặc hiệu (nhiều bệnh thấy trong nhi khoa lịt ít có ý nghĩa trong y học người lớn vì chúng gây tử vong ở nhú nhú hay triasomy trẻ nhỏ).

**Mất cân bằng nhiễm sắc thể tự thân** Trong ba thế ba nhiễm sắc thể tự thân được thấy ở trẻ để sống thì chỉ thế ba 21 là có thể tồn tại sau thời kỳ thơ ấu. Kiểu hình gây nên bởi một nhiễm sắc thể 21 thừa trước gọi là dạng Mong cổ nhưng nay là hội chứng Down hay hội chứng thế ba 21, có đặc điểm đặc trưng và dễ chẩn đoán khi mới sinh: thiếu năng tâm thần, người thấp, nhược trương lực, có đầu ngắn, cò rụt, mặt đặc thù (mắt sâu, cầu mũi dẹt, tai nhỏ hay gấp, rung giật nhau chùi, miệng trề), hàm ếch hẹp, bàn tay rộng mà ngắn với ngón út cong, kẽ chân giữa ngón cái và ngón thứ hai rộng, vân bàn tay chân đặc trưng. Những phát hiện thêm có thể bao gồm thế ba 21, những khuyết tật khác và nhiễm khuỷn cũng có thể gây tử vong sớm. Dù sao những bệnh nhân qua được tuổi thơ thường đạt đến độ tuổi lớn, đôi khi đến tận tuổi già. Xu thế phát triển bệnh bệch bệch chủ ở những trẻ bị bệnh không tồn tại trong cuộc đời về sau. Đôi khi nếu là phụ nữ thì có thể có thai và dự đoán một phần nữa con cháu của họ cũng có thế ba 21.

Hiện tượng khâm cùn thế ba 21 với tế bào bình thường (46/47 +21) có thể xảy ra ở những cá thể với những đặc điểm thay đổi của hội chứng thế ba

21, có lẽ nhiều người bị thể thâm áy. Nguy cơ sinh con có hội chứng ba thể nhiễm sắc 21 ở những người đã đã tăng lên nhưng đáng tiếc là thể thâm của họ thường chỉ được phát hiện khi đã sinh con bị bệnh. *Thể ba* một phần, *thể đơn* một phần hay sự tổ hợp của cả hai, giải thích nhiều trường hợp trong cả trẻ con lẫn người lớn có nhiều khuyết tật về phát triển kết hợp với thiểu năng tâm thần. Dùi khi mới chẩn đoán về nhiễm sắc thể thâm cần bằng được phát hiện ở người lớn phát triển bình thường nhưng bị sảy thai liên tiếp hay sinh sản dưới mức bình thường, có hay không có con đẻ sống hoặc có dị tật.

Mặc dù những tác dụng trên kiểu hình của những sinh trạng mới cần bằng đoạn nhiễm sắc thể khác nhau có thể xảy ra là *thay đổi và không đặc hiệu*, đưa tới những bất thường dài khi tạo thành những hội chứng lâm sàng nhận biết được. Sau đây là hai ví dụ: (1) Nếu một sự tái sắp xếp gây nên *thể ba* một phần ở đóng bằng ngoài cùng của cánh dài 21 thì sẽ phát triển những đặc tính lâm sàng tạo thành hội chứng dày dặn kết hợp với một nhiễm sắc thể 21 thêm, một biến gấp ba của các đoạn khác của cánh dài nhiễm sắc thể 21 cũng gây những tác dụng hại nhưng không phải là hội chứng *thể ba* 21; (2) *Thể đơn* một phần của một đoạn ngắn bên trong cánh ngắn nhiễm sắc thể 5 gây nên thiểu năng tâm thần, một bộ đặc biệt và một tiếng kêu khác thường trong thời kỳ sơ sinh. Nhóm dấu hiệu áy được biết như là hội chứng 5p - hay hội chứng mèo mèo.

Bởi vì một số lớn những tương quan Karyotyp và kiểu hình đã được thấy trong những năm gần đây, cho nên hiện nay đã biết được những hội chứng đặc hiệu khác gây nên bởi mỗi cần bằng của những đoạn khác nhau (bảng 60 - I). Ví dụ có thể nêu một vài hội chứng như ba bản phần 9p, và 18p. Đến nay còn đang biết thêm những tái sắp xếp chưa mô tả trên và những hội chứng lâm sàng tương ứng của chúng. Rất ký một hội chứng nào trong đó có thể là kết quả hoặc của một tái sắp xếp nhiễm sắc thể mới (*de novo*) hoặc của sự hình thành một giao tử mới cần bằng về gen học ở một người có thai, trong tình trạng cần bằng, một sự tái sắp xếp có tác động đến đoạn có liên quan.

Trong phần lớn những cá thể bị mới cần bằng nhiễm sắc thể không kể đoạn nào bị có hiện diện một độ tương tự kiểu hình. Những đặc tính có định kỳ và không đặc hiệu áy bao gồm thiểu năng tâm thần, thiểu năng sinh trưởng, dị hình tai, mũi, dị tật tim

của тип chuẩn, bất thường về các vân và gach da, dị hình các ngón. (Như một quy luật là không cần quan tâm đến mất cân bằng nhiễm sắc thể thâm trong bệnh căn của các dị tật giải phẫu không kèm theo thiểu năng tâm thần). Không biết tại sao những bất thường tương tự lại xảy ra với nhiều mất cân bằng đoạn khác nhau như vậy nhưng khi vài đặc tính như thế được thấy trên một cá thể thì chúng là một chỉ định lâm sàng có giá trị cho việc phân tích tế bào di truyền học. Sự mất cân bằng tác động lên một số đoạn nào đó cũng gây nên những thay đổi kiểu hình đặc hiệu; một ví dụ là tiếng kêu không bình thường trong hội chứng 5p - đã nói trên những thí dụ khác về tính đặc hiệu là u nguyên bào võng mac, nó có thể phát triển khi có một liệu đơn của dài đặc biệt nhiễm sắc thể 13, hay hội chứng Prader - Willi thường kết hợp với một rối loạn của một dài gồm thể trung tâm của nhiễm sắc thể 15. Trong khi mà các thay đổi không đặc hiệu lôi kéo sự chú ý của nhà lâm sàng về khả năng có mất cân bằng nhiễm sắc thể thì những tình trạng đặc hiệu có thể gợi ý về chính đoạn nào của bộ gen đã bị tổn thương.

**Mất cân bằng nhiễm sắc thể giới tính** (xem cả chương 333) Trái với mất cân bằng nhiễm sắc thể tự thân, mất cân bằng nhiễm sắc thể giới tính chỉ có những tác dụng kiểu hình tương đối nhẹ. Đó là vi ngoại một cái trong bộ của tế bào thận thì các nhiễm sắc thể X thường hầu hết hoàn toàn bị bất hoạt và vi nhiễm sắc thể Y thì mang ít gen ngoài những yếu tố quyết định về tính hoán. Những địa điểm liên kết với X (trái với các địa điểm nhiễm sắc thể tự thân) hoạt động bình thường với liệu đơn: giới nam là bản hợp tử đối với những gen liên kết X, chỉ có một nhiễm sắc thể X (trừ khả năng có thể có là một số nhỏ địa điểm trên Y tương ứng với một đoạn của X); nữ giới thì về chức năng là bản hợp tử qua tác dụng Lyon. Việc thêm một nhiễm sắc thể giới ngoài nữa vào bộ gen nam hay nữ bình thường sẽ có một tác dụng kiểu hình nhưng không đủ để ngăn cản sự sống sót bên trong tử cung. Vì thông thường không có những khuyết tật giải phẫu lớn, những người có bộ gen 47, XXX và 47 XYY đều là nam giới và 47, XXX đều là nữ thường không được nhận ra cho đến tuổi thành niên hay muộn hơn, nhiều khi không ban giờ được chẩn đoán cả.

**Hội chứng Klinefelter** (chương 333) trong thể kinh điển bao gồm tình hoán nhí, vô sinh, và to, với mức độ khác nhau của tình trạng androgen hóa dưới

mức, đôi khi với suy giảm tâm thần nhẹ, hành vi chống đối xã hội hay cả hai, là hậu quả của việc thêm một X ngoài vào bộ gen nam giới: 47, XXY. Cái X thừa ấy ngăn trở bằng một cách nào đó vào sự sống sót của những tế bào dòng mầm và hậu quả là teo các ống sinh tinh và vô tinh trùng. Đôi khi những tác dụng trên kiểu hình nhẹ đến mức đáng ngạc nhiên, tình hoàn teo là một cách đáng chú ý duy nhất nhận thấy ở những người khỏe mạnh và thích ứng với xã hội. Thể thách 46, XY/47, XXY đôi khi xảy ra và có thể cải thiện tác dụng trên kiểu hình của cái X thừa. Tác dụng trên kiểu hình càng rõ và suy giảm tâm thần càng mạnh hơn nếu có hơn bao giờ một nhiễm sắc thể giới tính ngoài thêm vào bộ nhiễm sắc thể giới nam: 48, XXXY hay 49, XXXXY.

Tác dụng trên kiểu hình của 47, XYY kém được xác định rõ; dù thường hay có tăng chiều cao, khó khăn về hành vi và vô sinh, đôi khi cái Y thêm vào cũng được thấy ở nam giới bình thường. Bộ gen hiếm 48, XXYY có hậu quả là vô sinh có lẽ vì cái X thừa nhẹ trong hội chứng Klinefelter có 47, XXY. Kiểu hình liên kết với 47, XXXX cũng chưa xác định rõ nhưng thấy có tăng về tần số những phụ nữ có suy giảm tâm thần, chứng loạn tâm thần và những bất thường về kinh nguyệt; bộ nhiễm sắc thể ấy đôi khi cũng thấy ở những phụ nữ khỏe mạnh bình thường. Cần phải làm sáng tỏ hơn nữa về những tác dụng trên cá tính và hành vi của cả ba bộ 47, XXY, 47, XYY, và 47, XXX.

Việc mất một nhiễm sắc thể Y hay nhiễm sắc thể X thứ hai có một tác dụng quyết liệt trên sự phát triển. Nếu nó không gây xay thai thì nó có hoặc không có thể được nhận ra khi mới đẻ. Nếp gấp da gây lông lõm và phù bàn tay và chân ở một đứa bé gái mới đẻ có hay không có những bất thường thận hay tim mạch có thể hướng cho việc chẩn đoán bộ 45, X. Hội chứng Turner (loạn phát triển sinh dục) là biểu hiện về sau (chương 333); thân hình ngắn, không với mọi cách điều trị. Nhí tính có quan sinh dục nữ trong và ngoài còn các phần khác bình thường, các tuyến sinh dục không có tế bào mầm, chỉ như là những dải sinh dục, và những bất thường khác nhau về thận, tim mạch, bộ xương và ngoại hi. Nếu không điều trị bằng oestrogen thì sự phát triển của bộ vú vẫn là nhí tính và kinh nguyệt không xuất hiện. Mặc dù suy giảm tâm thần không phải là một đặc điểm nhưng thường hay thấy một tình trạng

không trưởng thành rõ ràng về xác cảm.

Hội chứng Turner cũng có thể là kết quả về mặt phát triển và cấu tạo nhiễm sắc thể bên cạnh 45, X. Trạng thái khâm cũng như những bất thường cấu trúc của một nhiễm sắc thể giới tính thứ hai dù là một Y hay một X, cũng tạo nên một phổ những rối loạn về cả bình diện làm sáng lấp lánh gen học tế bào. Một thành phần tế bào nam hay nữ bình thường có thể có mặt cùng với thành phần tế bào 45, X hay một thành phần có thể mang một nhiễm sắc thể bất thường về cấu trúc. Những bất thường phổ biến của X và Y là sự hình thành nhiễm sắc thể đều cánh (mất một cánh còn cánh kia nhân đôi) hay mất một phần hay hoàn toàn một cánh. Ở một số người bị, tất cả mọi tế bào đều có 46 nhiễm sắc thể với một X bình thường cộng với một X hay Y bất thường, ví dụ 46, XXp-, mất một đoạn ở cánh ngắn ở một X. Ở một số khác một thành phần thứ hai hoặc thứ ba của tế bào có thể cũng có mặt ví dụ, 45, X/46, XXp - về mặt làm sáng thấy một hội chứng Turner thuận tuy kết hợp với các tổ hợp khác nhau của những Karyotyp ấy nếu một trong chúng là thể đơn hay là thể đơn một phần đối với X. Dù sao khi những tế bào mang Y cũng tồn tại với những tế bào 45, X, ví dụ như 45, X/46, XYY, thường hay phát triển tình trạng mờ hờ về sinh dục và truyền sinh dục có thể thay đổi từ chỉ là những dài đến tình hoàn có thể hoạt động (hội chứng loạn phát triển sinh dục hỗn hợp); ở đây dễ có nguy cơ có u ác tính tuyến sinh dục. Khi các tế bào 46, XX cũng tồn tại với 45, X thì có nhiều mức độ thay đổi chức năng buồng trứng có thể được duy trì, kể cả sự rụng trứng. Mặc dù kiểu hình có thể gần mô hình nam hay nữ bình thường khi các tế bào bình thường và bất thường cùng tồn tại cũng không thể đoán trước được tác dụng của tình trạng khâm. Do đó hội chứng làm sáng liên kết với thể đơn X và những Y hay X bất thường về cấu trúc có thể di từ kiểu hình nam trại qua hội chứng Turner đều một kiểu hình gần như hoàn toàn nữ.

hai trường hợp hiếm khác cần được nêu ra - là nam đực nữ thực và thể nam 46, XX (xem thêm chương 333); là nam ái nữ thực khi ở cùng một cá thể có tồn tại cả mô tình hoàn lẫn mô trứng và mô trứng chứa nang. Trong phần lớn trường hợp là bộ nhiễm sắc thể 46, XX với các dài có vẻ bình thường. Thực

đặc biệt mỗi có thể ái nam ái nữ với bộ 46; XYY; hiếm là thể khuyết 46, XY/46, XX, mỗi trong hai thành phần tế bào bắt nguồn từ một giao tử khác nhau. Thủ nữa là giống đặc có thể hàn hữu có bộ 46, XX. Vì ở nam giới 47, XXY cái X thứ hai gây trở ngại cho sự giảm phân nên hay có vô tinh. Ở cả hai ái nam ái nữ thực với 46, XX và ở nam với 46, XX bị phá vỡ cái quy luật cho rằng cần có một Y để cho sự biến hóa tinh hoàn xảy ra. Dẫu sao cả hai trường hợp đều có thể có cùng một cơ sở bệnh sinh; cách giải thích có lý nhất là một sự chuyển chỗ huyền bí của đoạn quyết định tinh hoàn của Y sang nhiễm sắc thể kia.

**Suy giảm tâm thần liên kết với X.** Trong quần thể chúng tôi có nhiều nam hơn nữ bị suy giảm tâm thần và bệnh này khi có tính chất gia đình thì càng tác hại ưu tiên lên nam. Trong một số họ hàng như vậy suy giảm tinh thần nặng rõ ràng tách ra như một tình trạng liên kết X.

Dù không phải do sự mất cân bằng nhiễm sắc thể, một nguyên nhân mà trên đây nêu, có thể được chẩn đoán bởi những kỹ thuật gen tế bào trong một tỷ lệ đáng kể những gia đình trong đó suy giảm tâm thần được tách biệt, X ở nam giới bị bệnh hay cũng X đó ở mẹ chúng được hay có thể được nhận biết về gen tế bào bằng những thao tác kỹ thuật. Gần cuối cánh dài của nó (Xp), cái nhiễm sắc thể X không bình thường ấy về mặt kiểu hình cho thấy một đoạn nhuộm màu yếu và do đó nhạt, nó thường được thấy ở kỳ giữa theo một tỷ lệ thay đổi nhưng thường nhỏ ở những người bị bệnh. Bởi lẽ doage ấy thường được nhìn thấy là bị gãy trong một số của kỹ giữa cho nên đôi khi nó được ghi nhận như là một vị trí dễ gãy và trường hợp ấy là *hội chứng X dễ gãy*. ("X - dễ gãy" không được chứng minh ở tất cả các gia đình có suy giảm tâm thần liên kết với X).

**Thay đổi nhiễm sắc thể trong ung thư** Giả thuyết về một thay đổi trong bộ nhiễm sắc thể có thể là nguyên nhân của ung thư đã được nêu ra gần đây chục năm lại đây, nhưng sự việc ấy vẫn chưa được khẳng định. Thay đổi nhiễm sắc thể thì chủ yếu trong ung thư nhưng sự việc chủ yếu - là quá nhiều thay đổi đã là lý do chính làm nhiều người từ bỏ chúng như là có một ý nghĩa bệnh căn. Dẫu sao sự ủng hộ cái ý kiến cho rằng thay đổi nhiễm

sắc thể có ý nghĩa trong bệnh sinh của ung thư người là từ hai nhận xét sau: (1) những nguyên nhân do môi trường đã biết của ung thư người (hóa chất gây ung thư và tia xạ ion hóa) cũng là những yếu tố gây gây nhiễm sắc thể và tái sắp xếp ở tế bào trong nuôi cấy, và trong môi trường cáy nguy cơ bị ung thư lại tăng lên - hội chứng Bloom, thiếu máu Fanconi và mất điều hòa giãn mao mạch. Như vậy những nguyên nhân môi trường và gen học đã biết làm tăng đặc biến nhiễm sắc thể, tất cả đưa đến ung thư.

Phần lớn các ung thư ở người có bộ nhiễm sắc thể thêm bị hư hại. Bảng 60 - 2 nêu nên một số những cái hay thấy. Trong bệnh bạch cầu, u lympho và một số rối loạn sinh trưởng tùy theo những hư hại ít lan tràn hơn là ở những khối u rắn và như vậy dễ xác định hơn. Trong một số u lympho người ta hay thấy nhiễm sắc thể 14 bị tái sắp xếp cấu trúc với điều gãy ở một đoạn đặc hiệu. Trong trên 95% của bệnh bạch cầu dòng hạt mạn tính, chuyển chỗ được phát hiện ở nhiễm sắc thể 22 (thông thường nhiễm sắc thể 9 là nhiễm sắc thể khác bị hư hại), cái mà được gọi là nhiễm sắc thể Ph và trong phần lớn các trường hợp có thể chứng minh là số 22 không có đại bộ phận cánh dài của nó; nếu bệnh chuyển sang pha nguyên bào thì thường Karyotyp cũng thay đổi, một số phụ thêm các thay đổi nhiễm sắc thể được thêm đầu từng bước theo một chuỗi không ngẫu nhiên. Trong bệnh bạch cầu ấy thay một số khác, những thay đổi nhiễm sắc thể khác nhau có giá trị chẩn đoán cũng như giá trị hạn chế về hiện tượng và chọn cách trị liệu.

Những khối u rắn thường được nghiên cứu chậm trong biến diễn của chúng hơn là những bệnh của tuy xương. Chúng cho thấy những thay đổi rộng Karyotyp cả về cấu trúc lẫn số lượng. Những tế bào khác nhau từ cùng một khối u có những thay đổi về số lượng và những tái sắp xếp cấu trúc tương tự, nhưng ở cùng loại khối u từ người khác thì những thay đổi thường thấy khác. Sự thiếu tính đặc hiệu bề ngoài ấy dẫn đến một phần là do tính phức tạp của những thay đổi và người ta đã biết một số ví dụ về những hủy hoại nhiễm sắc thể đặc hiệu cho một khối u rắn ví dụ trong hầu hết các u màng não có liên kết với hủy hoại nhiễm sắc thể 22.

Bảng 88 - 2. Một số bất thường nhiễm sắc thể lặp gấp ở ung thư người

Ung thư	Sự lặp lắc	Những vùng nhiễm sắc thể bị
<b>Bệnh bạch cầu:</b>		
Dòng hạt mạn tính	Chuyển chỗ	9q34 và 22q
Cấp tính không phải dòng lympho: M1	Chuyển chỗ	9q34 và 22q11
M2	Chuyển chỗ	8q22 và 21q22
M3	Chuyển chỗ	15q22 và 17q11
Kinh dòng lympho	thể ba	12
Cấp dòng lympho:	1.1 - 1.2	Chuyển chỗ 9q 34 và 12q11
1.2	Chuyển chỗ	4q21 và 11q23
1.3	Chuyển chỗ	8q24 và 14q32
Lympho: Burkitt	Chuyển chỗ	8q24 và 14q22
Thuốc nang	Chuyển chỗ	14q32 và 18q21
U rắn: tinh tinh:	U mang não	Thiểu sót hay thể ba đơn 22
	Tuyến mang tai hồn hợp	Chuyển chỗ 3p25 và 8p21
Ác tính:	phổi tế bào nhỏ	thiểu sót bảng 3p14 và 3p23
	U nguyên bào náo	thiểu sót bảng 1p31 sang 3p36
	Buồng trứng	
	Carinoma tuyến tinh hoàn	Chuyển chỗ 6q21 và 14q24
	U nguyên bào vũng mạc thiếu sót	bảng 13q14
	U Wilms thiếu sót	bảng 11p13

*Ghi chú: cách xếp loại FAB (French - American - British) của loài được dùng ở trên điểm gây nhiễm sắc thể và danh pháp bảng là theo hội nghị Paris Births Before: original Articles series VIII (7): 1 - 46, 1971). Kí hiệu nhiễm sắc thể và cách của nhiễm sắc thể (ví dụ 9q có nghĩa là cảnh dài của nhiễm sắc thể số 9 xuất hiện trước tiếp theo là vùng nhiễm sắc thể và bảng trên cảnh ấy (ví dụ 9q34 nghĩa là bảng 4 vùng 3 trên cảnh dài các nhiễm sắc thể 9).*

Những phát hiện gen tế bào ở các khối u rắn trong bệnh bạch cầu chứng minh bản chất của ung thư ở người.

**NHỮNG NHẬN ĐỊNH KỸ THUẬT** có thể quan sát các nhiễm sắc thể của người ở kỳ giữa trong bất kỳ mô nào mà có đủ chu trình tế bào, do thế có thể làm những tiêu bản từ phần lớn các mô phôi và từ túi xương người lớn, mô lympho và những mô ác tính chọn lọc. Để tìm thể khám thi hay đòi hỏi phải nghiên cứu nhiều mô. Một số mô không chắc cho những tế bào ở kỳ giữa thi có thể nuôi cấy và những tiêu bản nhiễm sắc thể có thể được làm từ những tế bào đạt đến giàn phân *in vitro*. Các tế bào lympho T được kích thích để di vàn chu trình phân ban bằng phytohemagglutinin, là chất liệu chuẩn để chẩn đoán tình trạng mất cân bằng cấu trúc nhiễm sắc thể. Trong một số bệnh tăng sinh tủy và bệnh bạch

chù, các tế bào máu tuần hoàn không kích thích cũng tự nhiên phân chia sau ít giờ nuôi cấy. Nuôi cấy các nguyên bào xơ lâu dài có thể lấy từ những miếng sinh thiết nhỏ ở da hay từ những mảnh từ nhiều loại mô khác nhau dù cần những phương tiện thí nghiệm tinh vi và những thời gian hơn để làm được các tiêu bản gen học tế bào. Dịch cũng là một trong những nguồn tế bào thích hợp cho nuôi cấy và các tế bào có nguồn gốc phôi được dùng rộng rãi trong chẩn đoán trước sinh về mất cân bằng nhiễm sắc thể những tế bào, đặc biệt khi có mang ở những người phụ nữ tuổi đã cao hoặc đã có một đứa con có mất cân bằng nhiễm sắc thể rồi. Những tiêu bản kỹ giữa cũng có thể được làm từ những sinh thiết tua nhau trong 3 tháng đầu của thai nghén. Những tế bào có nhân trong thời kỳ nghỉ có thể được dùng để nghiên cứu chất nhiễm sắc giới. Những

tế bào niêm mạc miệng và nang chân tóc là dễ lấy nhất nhưng những tiêu bản phẫu thuật hay tử thiết hoặc những tế bào trong nước ối nhiều khi cũng có ích. Chất nhiễm sắc X (trước gọi là thể Barr) là thể đồng đặc nằm sát màng nhân có ở tế bào nữ bình thường, nó bao gồm chất nhiễm sắc của một nhiễm sắc thể X, gây nên chất nhiễm sắc X ở bất kỳ một tế bào riêng biệt nào là cái bị bắt hoạt và tái sao muộn về mặt gen học vì thế mà số lượng những dám chất nhiễm sắc X là một chỉ thị của số lượng những nhiễm sắc thể X nhiều hơn một. Chất nhiễm sắc Y là một đoạn chủ yếu bắt hoạt về mặt gen học của nhiễm sắc thể Y, nó được chứng minh bằng cách nhuộm quinacrine và xem rõ kính hiển vi huỳnh quang, nó có mặt ở nhân kỳ nghỉ của các tế bào mang Y (ví dụ các tế bào 48, XXYY có chứa một chất nhiễm sắc X và hai dám chất nhiễm sắc Y).

Những tiêu bản nhiễm sắc thể giảm phân từ những sinh thiết tim hoàn đổi khi có ích trong những trường hợp vô sinh không rõ. Ở đây có thể nhận biết được những chuyển chỗ và những rối loạn xác định về mặt gen học trong quá trình sắp đổi giảm phân.

Kỹ thuật tái tổ hợp ADN đã được dùng cùng với những kỹ thuật gen học tế bào thông thường để xác định những bất thường nhiễm sắc thể ở mức tinh vi hơn. Do có được những mẫu dò đặc hiệu với địa điểm hay những đoạn nhiễm sắc thể nên đã có thể nhận biết những đoạn nhiễm sắc thể liên quan đến các sắp xếp lại ở đó những kỹ thuật nhuộm bằng không dù vẫn phân giải. Trong chẩn đoán trước khi đẻ, những mẫu dò với RFLP (dã nói trước đây) đổi khi được dùng để nhận biết xem nhiễm sắc thể nào đã được di truyền sang bào thai. Cái đó có ích đối với những người mang thai có nguy cơ bị bệnh liên kết X, xác định ở thai giới nam xem nhiễm sắc thể đặc nhất X có phải là cái chứa địa điểm đặc biệt không mong muốn là một trong hai bố mẹ mang như trong bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne hay bệnh suy chảy máu. Kỹ thuật tái tổ hợp cũng có ích trong những bệnh theo sau một mô hình trội di truyền như múa vân Huntington, xác định thai bằng cách xác định xem RFLP liên kết mật thiết với gen đột biến có mặt hay không có mặt. Trong một số trường hợp đã có những mẫu dò đối với bản thân những gen đột biến không mong muốn. Những mẫu dò đặc hiệu đối với nhiễm sắc thể Y có thể xác định

giới tính của phôi hay thai nếu có thể có được một ít tế bào ví dụ bằng sinh thiết tua nhau thai hay lọc nước ối. Chúng cũng có một giá trị chẩn đoán trong những ca lưỡng tính không rõ, ở đây cần tìm một nhiễm sắc thể Y hay một đoạn của Y. Đôi khi các nhiễm sắc thể ở kỳ giữa cần được phân tích để xác định xem chất liệu gen có bị gãy tổn thương bởi một yếu tố môi trường nào đó (tia xạ, hóa chất, virus). Những tế bào tăng sinh *in vivo* có thể dùng để tìm bằng chứng về tổn thương đối với chất liệu gen của một người hay của một quần thể nào đó. Một cách khác là có thể xử lý những tế bào nuôi cấy bằng yếu tố cờ ngài vẫn để xem yếu tố này có gây nhiễm sắc thể hay không, hay nó tăng cường trao đổi và tái sắp xếp nhiễm sắc tử. Một hệ thống thử nghiệm ít công phu hơn là phân tích nhiễm sắc thể kỹ giữa, nhưng có khả năng cho thấy gây nhiễm sắc thể đã xảy ra hoặc *in vivo* hay *in vitro*, là việc xác định tỷ lệ những tế bào không phân chia mà có một nhân nhỏ. Một cái nhân nhỏ được tạo ra khi một đoạn nhiễm sắc thể thiếu thốn trung tâm nên di chèm ở phía sau (đáng lẽ nó bắt buộc phải xảy ra) và bị bao quanh thành một nhân riêng biệt ở ký cuối. Thủ nghiệm nhân nhỏ có ích trong việc theo dõi những quần thể tiếp xúc với chất gây gây nhiễm sắc thể, nó cũng tương đương sự tiếp xúc với chất gây đột biến hoặc chất gây ung thư.

## 61. DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH DI TRUYỀN

### TIẾP CẬN VIỆC DỰ PHÒNG

Xu hướng các cặp muốn có gia đình nhỏ hơn càng tăng sự quan tâm về những đứa con phải khỏe mạnh và không có bệnh về gen. Do đó người thầy thuốc chăm sóc sức khỏe ban đầu được yêu cầu giữ một vai trò tích cực hơn trong dự phòng và điều trị những bệnh di truyền. Trong phần lớn các trường hợp người thầy thuốc tuyển đều có thể tư vấn di truyền học một khi đã nắm vững những nguyên lý lý tưởng đối với gen học y học (chương 57) và tư vấn di truyền học (xem bên dưới).

**TƯ VẤN ĐI TRUYỀN HỌC HỘI CỦA** Việc dự phòng những bệnh gen di truyền sẽ ra những đòi hỏi đối với khả năng tạo ra những kiểu gen

bệnh. Cái đó bao gồm những đôi trong ấy một trong hai cá thể mang một gen đột biến trội hay liên kết X hay một chuyền chô cân bằng, hay những đôi trong đó cả hai cá thể đều mang một gen-lặn bệnh ở cùng một địa điểm. Những cá thể như thế thường được nhận biết qua một đứa con hay một người họ gần bị bệnh, trong đó có thể cung cấp tư vấn di truyền học bồi cầu về từng trường hợp.

Khi cần khuyên những thành viên trong một gia đình về nguy cơ truyền một bệnh mà một người nào đó trong gia đình đã bị mắc, bước đi đầu tiên của người tư vấn là phải chắc chắn có một *chẩn đoán đúng* - đặc biệt phải chắc chắn là vấn đề đặt ra thực sự có nguồn gốc gen học. Điều đó đặc biệt quan trọng trong những bệnh mà có thể có hay không có nguyên nhân gen học ví dụ như bệnh điếc hay bệnh đần dại trí tuệ. Tiếp nữa, nếu bệnh có một yếu tố di truyền thì phải để ý đến khả năng của *thiền hồi tảo gen* học túc là hoàn cảnh trong đó nhiều bệnh gen tương tự về mặt lâm sàng có thể cho những mô hình di truyền khác nhau. Ví dụ có hai thể methemoglobin huyết di truyền rất giống nhau, nhưng một là di truyền nhiễm sắc thể tự thân lặn và một là di truyền nhiễm sắc thể tự thân trội.

*Dễ ước lượng nguy cơ tái diễn*, ban đầu người ta phải xác định xem cái gì đã biết về có chế gen học điều tiết cái bệnh vừa nói đến. Khi tồn tại nhiều cơ chế gen học hay khi những yếu tố môi trường có thể gây ra những tình trạng không phân biệt được về mặt lâm sàng thì phải tính *nhiều xác suất tương ứng* của các cơ chế khác nhau hoạt động trong một gia đình riêng biệt. Đối với những chứng bệnh xác định bởi sự di truyền đơn giản theo Mendel thì không có khó khăn gì trong việc tiên đoán xác suất một đứa con mắc bệnh, miễn là nhận biết được kiểu gen của bố mẹ. Việc nhận biết kiểu gen bố mẹ là dễ nhất đối với những bệnh nhiễm sắc thể tự thân lặn hay liên kết X bởi vì trong hai thể di truyền Mendel này các tồn thương có bản thường bao gồm những thiếu sót enzym đơn giản mà hiện nay đã có những thử nghiệm sinh hóa đối với chúng.

Đối với những rối loạn trội nhiễm sắc thể thầm, việc xác định kiểu gen bố mẹ khó hơn bởi vì mới chỉ biết được tồn thương có bản cho một số ít những bệnh áy nhái và việc chẩn đoán thể di hợp tử đối

với một bệnh trội phụ thuộc gần như hoàn toàn vào sự đánh giá lâm sàng và sự phân tích cảm thận phả bộ. Khi khuyên bảo một gia đình trong đó một người bị mắc một bệnh trội, thi quan trọng là phải có một cuộc khám xét lâm sàng thích hợp tất cả những thân thuộc gần (cấp I) và có chọn lọc đối với họ hàng xa. Nếu thân thuộc không có bệnh thì các triệu chứng lâm sàng có thể bị che dấu bởi sự xuất hiện ở tuổi muộn và tình thay đổi trong biểu hiện hay phải nghĩ đến khả năng một đột biến trội mới. Bảng 61-1 nêu ra những bệnh trội hay gặp nhất ở người lớn và những phương pháp sẵn có để phát hiện thể di hợp tử.

Khi tư vấn những gia đình về những bệnh gen đã yếu tố như bệnh đái tháo đường, trong đó hình thái di truyền không rõ ràng thì người thầy thuốc phải dùng đến những ước lượng nguy cơ do kinh nghiệm đã rút ra được từ những số liệu thu thập bồi cầu (bảng 57-5).

Khi đã xác định được kiểu gen bố mẹ thi tiên lượng gen học được trình bày dưới hình thức xác suất của mỗi đời vợ chồng nào đó sinh con mắc bệnh. Người thầy thuốc phải đoán chắc cặp vợ chồng phải hiểu không chỉ ý nghĩa của những con số nguy cơ ấy mà cả tình nặng nhẹ của bệnh và tình thay đổi trong biểu hiện lâm sàng. Nói một cách khác, khi đề cập đến một bệnh như u xơ thận kinh thi quan trọng đối với bố mẹ là phải nhận thức không chỉ là họ sẽ có 50% nguy cơ có một đứa con mắc bệnh áy mà cả có một tỷ lệ nào đó người bệnh ở thể nặng, một tỷ lệ ở thể nhẹ, v.v... Họ cũng phải hiểu biết về tác động có thể có đối với gia đình của họ: một bệnh mà chết ngay sau khi đó phải được xếp là bệnh nặng hơn là bệnh chết ở tuổi 16, nhưng cả sau này lại có một tác động xấu xa hơn đối với gia đình.

Mặc dù những gia đình khác nhau phản ứng khác nhau đối với cùng một nguy cơ, phần lớn các cặp vợ chồng đến tìm tư vấn di truyền học sẽ có một loạt hành động dựa trên cơ sở thông tin thu được. Nói chung người thầy thuốc nên tránh ý kiến thẳng là họ nên hay không nên có con. Đối với những bệnh gen quan trọng với nguy cơ tái diễn bằng hay hơn một trên 10 thi phần lớn bố mẹ như chí không dám có con thêm nữa. Khi mà nguy cơ ít hơn 1 trên 10 thi phần lớn bố mẹ tiếp tục có con thêm.

**Bảng #1-1. Các phương pháp phát hiện những thể dị hợp tử không triệu chứng trong những bệnh di truyền trời hay gặp**

Bệnh	Phương pháp phát hiện thể dị hợp tử Các phát hiện thực thể	Các thử nghiệm	Lợi ích điều trị của bệnh chẩn đoán sớm
<b>ĐƯỜNG TIÊU HÓA, GAN VÀ TUY</b>			
Bệnh Gilbert		Bilirubin huyết thanh	Tránh nhầm với các bệnh gan khác nặng hơn
Hội chứng Peutz-Jeghers	Chấm melanin ở môi, niêm mạc miệng và ngón	Chiếu tia X ruột non	Làm rõ nguyên nhân chảy máu tiêu hóa
Bệnh polyp gia đình		Chiếu tia X đại tràng; soi đại tràng	Dè phòng carcinoma đại tràng
Hội chứng Gardner	U da nang bã, u mô u xơ, u xương, bất thường răng, u xơ	Tia X đại tràng và tiểu tràng, soi đại tràng	Dè phòng carcinoma đại tràng
<b>CHUYỂN HÓA VÀ NỘI TIẾT</b>			
Carcinoma tuyến giáp - hội chứng u tế bào da crôm		Calcitonin huyết thanh, do huyết áp	Dè phòng carcinoma tuyến giáp và biến chứng huyết áp cao
Bệnh đa u tuyến nội tiết	Nhiều u mô	Caclci huyết thanh gastrin, đường huyết, chiếu tia X yên hướm, đa dãy và ruột non	Dè phòng biến chứng của cường năng tuyến cận giáp, hạ đường huyết, loét dạ dày, di căn ung thư
Cường năng tuyến cận giáp gia đình		Caclci huyết, hormon cận giáp	Dè phòng tổn thương thận và biến chứng của calcii huyết cao
Tăng cholesterol huyết gia đình	U vàng giàn, ban vàng, cung giác mạc	Cholesterol huyết, hoạt năng cảm thụ với LDL, của tế bào xơ ruột	Dè phòng bệnh mạch vành sớm
<b>TIM VÀ MẠCH</b>			
Hội chứng Holt-Oram	Bất thường ở ngón cái và cổ tay, tiếng thở ở khuyết tật vách nhĩ tim	Tia X tay; đánh giá tim	Dè phòng biến chứng của khuyết tật vách nhĩ tim
Hội chứng Noonan	Tình trạng quá cách xá các bộ phận đối; cằm nhô, tai thấp, sụp mí, biến dạng ngực, tình hoàn ẩn, thi thầm hẹp van động mạch phổi	Đánh giá tim; tia X bộ xương, chụp thận nội tĩnh mạch	Dè phòng suy tim

Phì đại vách không cản đối	Tiếng ngứa phi tiền tâm thu; mạch đặc biệt ở động mạch cổ	Điện tâm đồ, tâm thanh đồ	Dễ phòng đột tử, ngất, đau thắt ngực, suy tim
Thở di truyền triệt của khuyết tật vách nhĩ tim	Tiếng thổi ở tim	EGG cho thấy biếc tim độ I, biếc nhánh phai, lệch trục phai	Dễ phòng biến chứng khuyết tật vách nhĩ tim

### HUYẾT HỌC

Hồng cầu tròn di truyền	Lịch to; vàng da	Phiến dàn máu; đếm hồng cầu toát; huyết sắc tố; thử sức bền thẩm thấu	Dễ phòng thiếu máu, sỏi mặt ống mật
Chứng giãn mạch ngoại vi di truyền xuất huyết	Điểm giãn mạch ở lưỡi môi, giác mạc, tai, ngón tay, đồ đồng-tinh mạch phổi	Chụp tia X phổi	Làm rõ nguyên nhân chảy n้ำ cam và đường tiêu hóa
Bệnh Willibrand		Thử nghiệm miễn dịch globulin chống chảy máu huyết tương; thời gian máu chảy	Dễ phòng chảy máu đường tiêu hóa và đường tiết niệu

### MÔ LIÊN KẾT VÀ XƯƠNG

Hội chứng Ehler -Danlos (typ I, II, III)	Lỏng khớp; da mỏng để giãn, dễ bầm tím, hạt calcit bón dưới da		
Hội chứng Marfan	Thủy tinh thể lạc chỗ; tiếng thổi van hai lá và động mạch chủ; chân tay quá dài	Khám nghiệm đèn khéc, chụp tia X xương mu ngón trỏ	Làm giảm nguy cơ tách động mạch chủ; Dễ phòng ma
Bệnh tạo xương bất toàn	Gãy nhiều chỗ; không khép; lồng trắng mizu xanh lợt; diếc; chân ngược động mạch chủ	Chụp X quang xương	

### THÂN

Hội chứng Alport	Điếc thưa kinh; đục thủy thể, thủy tinh thể hình nón; thủy tinh thể hình cầu	Xét nghiệm nước tiểu, soi mắt đèn rãnh	Dễ phòng u rãnh huyết
Hội chứng móng tay - xương bánh chè	Móng tay méo; không có xương bánh chè	Chụp X quang xương chân (sóng móng chân), xét nghiệm nước tiểu	Làm rõ nguyên nhân huyết niệu và niệu huyết cao
Bệnh thận đa nang		Xét nghiệm nước tiểu chụp thận nội tinh mạch, do huyết áp	Dễ phòng u rãnh huyết và biến chứng huyết áp cao

Nhiễm toan đông thận	Chụp X quang (độn calci) pít méc tiêu toan, điện giải huyết thanh; Ca.	Dè phòng nhiễm thận; loãng xương, sỏi thận
----------------------	--	--

## HÓA HẤP

Phổi thận kinh mạch	Dộm độ huyết thanh chất ức chế C1 esterase của bô thể	Giảm rõ rệt tử do phổi họng và làm rõ tái sao đau bụng cấp
---------------------	---	--

## NGOÀI DA

Bệnh u xơ thận kinh	Vết caphê sữa; u xơ thận kinh, vẹo cột sống	Dè phòng thoái hóa ác tính của u xơ thận kinh
Hội chứng Waardenburg	Sóng mũi rộng, tóc lang trắng tạn; móng mảnh, tay sắc; lông mì trắng, điếc	Làm rõ nguyên nhân gây điếc
Hội chứng neurofibromatosis	Nhiều carcinoma tế bào dây, nang hâm; hốc ở gan bàn tay và chân; Khiếm khuyết bộ xương (xương sườn, nút đốt sống, vẹo cột sống)	Cắt bỏ ung thư da; phẫu thuật chỉnh hình

## THẦN KINH

Bệnh Charcot-Marie-Tooth	Bản chân lùm; teo cơ chân và tay ("chân cõi"; mất phản xạ gần sâu	Sinh thiết cơ và thần kinh da tủy	Sửa đổi di bằng giày sửa dài và những biện pháp chỉnh hình
Loại dương cõi, tăng trương lực cơ	Trứng lực cơ tăng; tiêu cơ thái dương và ức đòn chũm; đặc thùy tĩnh thể, hói; giảm năng lượng sinh dục	Soi mắt đèn ránh; đo điện cơ, Ig huyết thanh, điện tâm đồ	Phòng trước biếng tim hoàn toàn
Loạn chuyển hóa porphyrin cấp tăng cõi	-	Đo hoạt tính uroporphyrinogen synthetase trong hồng cầu	Giảm nguy cơ bị cơn thần kinh bằng tránh các thuốc làm nặng như barbiturat
Xơ cứng nói cục	Adenom bã nhón; vết da trắng; mảng sагreen, u xơ quanh móng	-	Dè phòng cơn co giật
Mùa vòn Huntington	Hoang tưởng; thay đổi nhận cách động tác múa vòn; sa sút trí tuệ	-	-
Các hội chứng liệt tùng thời kỳ (các lýp K giảm, tăng và bình thường)	Tăng trương lực cơ do lạnh gây ra	Điện cơ đồ; K huyết thanh	Giảm tần số lên cơn bằng tránh những chất làm nặng như ăn nhiều carbohydrate và ra lạnh.

## DO THUỐC GÂY RA

Tăng nhiệt ác tính	Creatin phosphokinaza huyết thanh	Tránh giai đoạn tăng nhiệt gây chết do gây mê toàn thân
--------------------	-----------------------------------	---

**TƯ VẤN ĐI TRUYỀN HỌC VIÊN CÁNH** Trái lại với tư vấn đi truyền học hồi cứu, trong đó lời khuyên được nói ra sau khi đã có ít nhất một đứa con mắc bệnh được đẻ ra, trong tư vấn viễn cảnh thì ý kiến được nói ra với những người có khả năng mang những gen lặn trước khi đẻ một đứa con bị bệnh. Vì là bước đầu, cái đó yêu cầu sự nhận biết những cá thể dị hợp tử bằng phương cách thử hàng loạt quần thể. Sau đó những người dị hợp tử chưa lập gia đình được nói cho biết nếu họilly một người dị hợp tử khác đối với cái gen ấy thì họ sẽ có nguy cơ có con mắc bệnh. Cuối cùng nếu hai người dị hợp tử đã lấy nhau rồi, thì có khả năng ngăn việc đẻ những đứa trẻ mắc bệnh nếu bệnh có thể chẩn đoán bằng chọc nước ối trong tử cung.

Việc thử quần thể hàng loạt để phát hiện dị hợp tử có thể làm được đối với nhiều bệnh nhiễm sắc thể thầm lặn (thiếu máu hồng cầu hình liềm, thalassemia chủ yếu và bệnh Tay-Sachs), những bệnh này xảy ra với tần số cao ở một số dân tộc. Ví dụ 8% người Mỹ da đen mang gen hồng cầu hình liềm và 4% người Do Thái Ashkenazi mang gen Tay-Sachs.

Những chương trình thử hàng loạt mang theo nhiều vấn đề đạo đức và xã hội. Thông báo cho một người khỏe mạnh rằng họ (nam hay nữ) mang một gen đột biến đặc hiệu có thể gây bệnh cho con cái nếu mà họ lập gia đình theo một cách nào đó, khác với việc khuyên bảo bố mẹ đã có một đứa con mắc bệnh. Còn biết rất ít về tác động xã hội và tâm lý cũng như sự phân biệt về công ăn việc làm có thể xảy ra khi phát hiện ra là một người có mang một cái gen "xấu".

**CHẨN ĐOÁN TRƯỚC KHI SINH.** Việc sử dụng chọc nước ối qua đường bụng cho phép chẩn đoán một số bệnh gen ở giai đoạn dù sớm để kết thúc việc mang thai và tránh được việc đẻ một đứa trẻ có khuyết tật. Cách làm đó giúp cho những cặp vợ chồng có những đứa con không mắc bệnh quý hồ họ đồng ý kết thúc thai nghén nếu khi phát hiện được ra là thai bất thường. Chọc nước ối là hút qua thành bụng nước ối từ tử cung. Nên làm cách ấy khi thai được từ 14 đến 16 tuần tuổi do một nhà sản phụ khoa thuận thực hiện thi kỹ thuật vô hại với cả mẹ lẫn thai nhi.

Có khả năng chẩn đoán bằng cách xem nước ối trực tiếp. Ví dụ khi mức  $\alpha$ -feto protein cao là một chỉ thị tương đối tốt về sự có mặt của nứt đốt sống hay một bất thường của ống thần kinh. Thông thường hơn chẩn đoán trước sinh đòi hỏi nuôi cấy tế bào phôi *in vitro* một quá trình phải cần đến hơn 3 tuần. Bằng cách ấy có thể xác định được karyotyp của phôi để nhận biết giới tính của phôi và phát hiện những sai lệch về nhiễm sắc thể. Hơn nữa nhiều sai lầm chuyển hóa bẩm sinh cũng có thể được phát hiện bằng những thử nghiệm hoạt tính enzym đặc hiệu hay những chất đa dạng chiều dài ADN (chuỗi SSR) trong các tế bào phôi nuôi cấy. Bảng 61-2 nêu lên những sai sót bẩm sinh mà chẩn đoán trước khi sinh thường có thể làm được. Còn nhiều bệnh khác liên tục được bổ sung thêm vào danh mục ấy.

Một cách tiếp cận mới có triển vọng về chẩn đoán trước khi sinh, gọi là lấy mẫu nhung mao màng đậm cho phép nhận biết những bất thường gen giữa tuần lễ thứ 9 và 12 của thời kỳ thai nghén. Kỹ thuật gồm việc đưa một ống thông qua cổ tử cung tới nhau thai để lấy một mẫu của nhung mao màng đậm đang phát triển gồm các tế bào nuôi và trùng điệp. Một lún hút là cho 10 đến 20 mg mõi ống để nghiên cứu nhiễm sắc thể, hoạt tính enzym và các chất đa dạng ADN. Những thử làm sáng đang tiến hành cho thấy đó là một biện pháp tương đối an toàn mà chỉ nhằm lẩn khoảng 4%, một con số không vượt quá tỷ lệ ở trong dân chúng nói chung.

Chẩn đoán trước khi sinh thường được chỉ định trong những hoàn cảnh có nguy cơ cao sau đây: (1) đôi vợ chồng đã có trước đây một đứa trẻ bị nứt đốt sống hay không có não; (2) cặp vợ chồng trước đây đã có một đứa con bị sai lệch nhiễm sắc thể như thể ba 21 của hội chứng Down; (3) đôi mà vợ hoặc chồng mang một nhiễm sắc thể chuyển đổi với hội chứng Down; (4) Những cặp vợ chồng rủi ro cao có con với một sai lầm chuyển hóa bẩm sinh có thể phát hiện được và (5) phụ nữ có thai trên 35 tuổi hay già hơn. Bảng 61-3 nêu lên những chỉ định chủ yếu cho chẩn đoán trước khi sinh, các nguy cơ có liên quan và các phương pháp nhờ đó có thể phát hiện một phôi thai bất thường.

Bảng 81-2. Những sai sót chuyển hóa bẩm sinh mà chẩn đoán trước sinh có thể làm được (Danh mục bẩm phàn)

**NHỮNG RỐI LOAN VỀ CHUYỂN HÓA CACBOHYDRAT**

Những bệnh về tăng trữ glycogen - Typ II, III và IV  
Galactosa huyết

Thiếu hụt galactokinaza

Thiếu hụt pyruvat decarboxylaza

**NHỮNG RỐI LOAN VỀ CHUYỂN HÓA ACID AMIN**

Acid arginin succinic niệu

Citrinin huyết

Homocystin niệu

Bệnh nước tiểu có mùi sirô gỗ thích

Acid methylmalonic niệu

Acid isovaleric huyết

Tăng glycin ketotic trong máu

**RỐI LOAN CHUYỂN HÓA LIPOPROTEIN VÀ LIPID**

Tăng cholesterol huyết đồng hợp từ gia đình (typ không có cảm thụ)

Hội chứng Refsum

**RỐI LOAN ENZYME LYSOSOM**

Bệnh polysaccharid nhầy typ I (hội chứng Hurler)

Bệnh polysaccharid nhầy typ II (hội chứng Hunter)

Bệnh polysaccharid nhầy typ III (hội chứng Sanfilippo typ A và B)

Bệnh polysaccharid nhầy typ VI (hội chứng Maroteaux-Lamy)

Bệnh polysaccharid nhầy typ VII (thiếu hụt  $\beta$ -glucuronidaza)

Bệnh tế bào I

Thiếu hụt phosphataza acid lysom

Hội chứng Wolman và bệnh tăng trữ cholesterol este

Bệnh Fabry

Bệnh Gaucher

Bệnh Krabbe (bệnh loạn dưỡng chất trắng não có

tế bào dạng chủ)

Chứng loạn dưỡng chất trắng não di sản

Bệnh Niemann - Pick

Bệnh Tay-Sachs

Bệnh Sandhoff

Bệnh loạn dưỡng hạch toàn thân

Bệnh loạn dưỡng hạch ở người trẻ

Bệnh loạn dưỡng fucosid

Bệnh loạn dưỡng mannosid

Bệnh Farber (bệnh u hạt mỏ)

**RỐI LOAN CHUYỂN HÓA STEROID**

Thiếu năng 21-hydroxylaza - tăng sản thượng thận bẩm sinh

Thiếu năng sulfataza steroid (bệnh vẩy cá liên kết X)

**RỐI LOAN CHUYỂN HÓA PURIN VÀ PIRIMIDIN**

Hội chứng Lesch-Nyhan

Chứng acid orotic niệu di truyền

Bệnh khô da nhiễm sắc tố

Thiếu hụt adenosin deaminaza (thiếu năng miễn dịch phối hợp)

**RỐI LOAN CHUYỂN HÓA KIM LOẠI**

Hội chứng Menkes

**RỐI LOAN CHUYỂN HÓA PORPHYRIN VÀ HEM**

Chứng loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng đợt

**RỐI LOAN MÔ LIÊN KẾT, CƠ VÀ XƯƠNG**

Chứng giảm phosphataza (một số typ)

**RỐI LOAN MÁU VÀ MÔ SINH MÁU**

Thiếu máu hồng cầu hình liềm

Thalassemia  $\alpha$

Thalassemia  $\beta$

Thiếu hụt gluco-6-phosphat dehydrogenaza

**RỐI LOAN CHUYỂN VĂN**

Rối loạn đường cystin

Bảng 61-3. Các chỉ định chủ yếu cho chẩn đoán trước khi sinh

Tình huống lâm sàng	Ước lượng nguy cơ thai phù hợp %	Phương pháp phát hiện
Cặp vợ chồng có một đứa con trước đã bị tật nứt đốt sống trائق hay vô não	5	Đo α-fetoprotein trong nước ối.
Cặp vợ chồng có một đứa con trước bị rối loạn nhiễm sắc thể như thể ba 21 của hội chứng Down	2	Phân tích nhiễm sắc thể của tế bào nước ối nuôi cấy
Cặp mà vợ hoặc chồng có một chuyển đổi cân bằng của hội chứng Down	5-20	Phân tích nhiễm sắc thể của tế bào nước ối nuôi cấy
Phụ nữ có thai 35 tuổi hay cao hơn tăng nguy cơ có con với hội chứng Down	1-2	Phân tích nhiễm sắc thể của tế bào nước ối nuôi cấy
Cặp vợ chồng có nguy cơ có con với một sai lệch chuyển hóa bẩm sinh có thể phát hiện được	25 hay 50	Phân tích hóa sinh tế bào nước ối nuôi cấy

### CÁC CÁCH TIẾP CẬN ĐỂ ĐIỀU TRỊ

Mục đích của điều trị các bệnh gen là làm thay đổi lịch sử tự nhiên của tình trạng gen sao cho người bị mắc có thể sống một cuộc sống thoải mái và khỏe mạnh mặc dù có một kiểu gen đột biến. Một cách điều trị như vậy có thể hoàn tất đối với một số bệnh di truyền bằng cách dùng những cách tiếp cận khác

nhau bao gồm (1) loại bỏ hay hạn chế những thức ăn độc; (2) bổ sung chuyên hóa; (3) rút thải những sản phẩm độc; (4) phẫu thuật; và (5) ghép cơ quan. Bảng 61-4 nêu những thí dụ về những bệnh di truyền ở người lớn mà đã có thể điều trị có kết quả cho đến nay.

Bảng 61-4. Một số rối loạn di truyền người lớn mắc mà chưa được

Phương pháp điều trị	Rối loạn
<b>HẠN CHẼ CÓ CHẤT TRONG CHẾ ĐỘ ĂN</b>	
Lactoza	Thiếu hụt lactaza
Galactoza	Galactoza huyết và thiếu hụt galactoza
Fructoza	Tĩnh không chịu được fructoza kinase
Mô trung tính	Thiếu hụt lipoprotein lipaza già dinh
Acid phytanic	Hội chứng Refsum
Phenylalanin	Phenylketon niệu

## THAY THẾ KHI THIẾU SẢN PHẨM CUỐI

Vitamin D và phosphat

Cortisol

Thyroxin

Uridin

### RÚT THÁO CHẤT TÍCH TRÙ

Thay thế sterol bởi những resin  
đi hợp tử liên kết với acid măt

Thay thế cystin bởi penicilamin D

Loại đồng bằng penicilamin D

Loại acid uric bằng các chất uricosuric

### KHUYẾN ĐẠI HOẠT TÍNH ENZYMP

Pyridoxin (vitamin B6)

Vitamin B12

Phenobarbital

### THAY THẾ PROTEIN DỘT BIỂN

Gamma-globulin

Yếu tố VIII (AHG)

Truyền hồng cầu đã chiết tia  
chứa adenosin deaminaza

### GHÉP CƠ QUAN

Thận

Tủy xương dí gen

Gas

### PHẪU THUẬT

Cắt lách

Nối tĩnh mạch cửa-chú

Cắt bò đại tràng

Cắt bò tủy giáp

Bệnh cõi xương giảm phosphat máu

Các hội chứng thương thận sinh dục

Buồm cổ gia đình

Acid orotic

Tăng cholesterol huyết già dinh và  
chất ức chế tổng hợp cholesterol

Cystin niệu

Bệnh Wilson

Bệnh gút

Homocystin niệu

Acid methylmalonic niệu

Biến thể của bệnh Crigler-Najjar và các thể khác  
của tăng bilirubin huyết không kết hợp.

Vô gammaglobulin huyết

Bệnh da chảy máu

Bệnh thiếu năng miễn dịch kết hợp  
nặng

Bệnh Fabry, bệnh loạn đường cystin, hội  
chứng Alport, thận đa nang (người lớn)  
giảm gammaglobulin huyết giảm lympho

(týp Thụy Sĩ), hội chứng Wiskott - Aldrie,  
thiếu năng miễn dịch phổi hôp nặng

Tăng cholesterol huyết già dinh (đồng  
hợp tử)

Chứng hồng cầu tròn di truyền

Bệnh tích trữ glycogen (týp 1) và tăng  
cholesterol huyết đồng hợp tử già dinh

Bệnh polyp đại tràng già dinh

Hội chứng carcinoma tủy tuyến giáp

## Mục 2. Miễn dịch học lâm sàng

### 62. MỞ ĐẦU MIỄN DỊCH HỌC LÂM SÀNG

Nghiên cứu cơ bản về miễn dịch học đã dẫn đến tiến bộ trong nhiều lĩnh vực lâm sàng, từ di ứng và thấp khớp học đến thần kinh học và tim học. Kỹ thuật kháng thể đơn dòng đã đào tạo việc nghiên cứu những kháng nguyên bề mặt tế bào của những tế bào điều hòa miễn dịch và cung cấp những chế phẩm thử ứng đặc hiệu đối với bất kỳ phần tử đích chủ yếu nào. Việc phân lập, tạo chọn và xác định trình tự gen đối với các thụ thể kháng nguyên trên tế bào B (globulin miễn dịch) và tế bào T (chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  của cảm thụ kháng nguyên tế bào T) và các sản phẩm của vị trí phù hợp mô chủ yếu (kháng nguyên HLA) đã cho những bằng chứng cần thiết để bắt đầu hiểu chức năng hiệu ứng miễn dịch. Cái đó bao gồm cả tính đa dạng danh mục kháng nguyên tế bào T và B, tính cảm ứng tình trạng tự động nạp (tính không phản ứng của tự kháng nguyên) và tính điều hòa sự phát triển và biệt hóa tế bào miễn dịch. Cũng như vậy các kỹ thuật sinh học phân tử đã cung cấp những phương cách gen để nghiên cứu và sản xuất số lượng lớn của những phân tử được tiết ra (tân sản phẩm của tế bào lympho, lymphokine; của tế bào đơn nhân, monokine), những phân tử này điều hòa chức năng tế bào miễn dịch. Cuối cùng khi tìm ra nhóm virus thuộc chủng retrovirus có ái tình với tế bào lympho của người (xem chương 239) gây nên nhiều thể bệnh bạch cầu (HTLV type I bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn), và suy giảm miễn dịch (HTLV III/LAV, lymphadenopathy-associated virus), hội chứng suy giảm miễn dịch mác phái (AIDS) và sự phân tích các cơ chế gen học của việc HTLV làm thay đổi sự phát triển của tế bào T bình thường đã dẫn đến sự hiểu biết một số khía cạnh của sự phát triển bình thường và bất thường tế bào miễn dịch. Hiểu biết về sự kiểm soát quá trình phát triển và biệt hóa tế bào miễn dịch sẽ dẫn đến những biện pháp mới và đặc hiệu để điều trị những bệnh có rối loạn điều hòa miễn dịch như bệnh tự miễn bệnh, thiểu năng miễn dịch, và những bệnh ác tính của hệ thống miễn dịch. Mục đích của chương này là

cung cấp những điều cơ bản về miễn dịch với sự nhấn mạnh đặc biệt trên những nguyên lý liên quan đến việc thông hiểu những biểu hiện lâm sàng và thử nghiệm muôn hình muôn vẻ của rối loạn miễn dịch ở mức cơ sở.

**KIẾU HÌNH VÀ CHỨC NĂNG CÁC TẾ BÀO MIỄN DỊCH** Hai nhánh của hệ thống miễn dịch là tế bào lympho từ tuyến ức (T) và các tế bào lympho từ tủy xương hay tủy xương tái生物 (B), cả hai đều bắt nguồn từ tế bào gốc chung. Nhiều typ tế bào khác như tế bào đơn nhân-dai thực bào giữ những vai trò chủ yếu trong các giai đoạn cảm ứng chính của hệ thống miễn dịch là các tế bào T, B và lympho lõi có hạt và tế bào đơn nhân-dai thực bào. Những tế bào không phải dòng lympho như các bạch cầu trung tính, toàn tính và kiềm tính tham gia trong đáp ứng viêm mà là hậu quả của một số phản ứng miễn dịch và như vậy thì cũng phải được tính đều trong khuôn khổ chức năng miễn dịch (bảng 62.1). Tỷ lệ và phân phối của những tế bào có thẩm quyền miễn dịch trong các tổ chức khác nhau phản ánh tình hình lúu chuyển, các hình thái cư trú và những khả năng chức phận của tế bào. Tủy xương có chứa những tế bào đa năng có thể sản sinh ra mọi typ tế bào sinh huyết và là nơi trưởng thành chính của các tế bào B, đơn nhân-dai thực bào và bạch cầu hạt. Các tế bào tiền thân của T cũng xuất phát từ tủy xương nhưng rời nơi này khi còn non để đến cư trú tại tuyến ức cần cho việc hoàn thành và trưởng thành. Những tế bào lympho T trưởng thành, tế bào lympho B và tế bào đơn nhân di vào trong vòng tuần hoàn và đến cư trú tại các tổ chức lympho ngoại vi (hạch lympho, lách) và các tổ chức lympho ở ổng tiêu hóa (hạch, màng Peye và ruột thừa) và chỉ được hoạt hóa qua tương tác với kháng nguyên ngoại lai. Những tế bào hiệu ứng đồng tủy đã trưởng thành (bạch cầu trung tính, toàn tính và kiềm tính) rời tủy xương và di chuyển trong máu ngoại vi cũng như cư trú trong tổ chức để hoàn tất nhiệm vụ hiệu ứng liên kết cùng đáp ứng với kháng nguyên ngoại lai.

Bảng 62-1. Đặc điểm của những tế bào hiệu ứng viêm và miễn dịch ở người

Típ tế bào	Phân tử bì mặt chức năng	Chức năng tế bào qua phân tử bì mặt.
Tế bào lympho T	Phúc hợp cảm thụ kháng nguyên tế bào T/M Cảm thụ hồng cầu cùu (kháng nguyên TII) Kháng nguyên T4  Kháng nguyên T8 Cảm thụ Interleukin 2 (IL-2)	Nhận diện kháng nguyên Hoạt hóa tế bào T Hoạt hóa tế bào T Đầu ấn của tế bào T cảm ứng bang trợ và dưới nhóm tế bào T độc tế bào. Phân tử T4 tạo thuận cho việc nhận diện kháng nguyên bởi tế bào T4+ và là một phân tử nhận diện bì mặt qua đó virus HTLVIII/LAV/(AIDS) gây nhiễm dưới nhóm ấy. Đầu ấn của tế bào độc và ức chế Có ở tế bào T hoạt hóa, gắn với IL-2.
Tế bào lympho B	Globulin miễn dịch bì mặt (sIg) cảm thụ Fc của IgG Cảm thụ C3	Nhận diện kháng nguyên, hạt hóa tế bào Gắn phúc hợp miễn dịch Gắn phúc hợp miễn dịch,
Tế bào lympho to có hạt (LGL)	Cảm thụ Fc của IgG	Gắn phúc hợp miễn dịch
Tế bào đơn nhân-đại thực bào	Cảm thụ Fc của IgG Cảm thụ C3 Kháng nguyên MHC lớp II (hợp bộ) Cảm thụ hóa ứng động	Gắn và thực bào các phúc hợp miễn dịch  Gắn và thực bào phúc hợp miễn dịch Trình diện kháng nguyên cho các tế bào T và B Hóa ứng động và cực hóa tế bào
Bạch cầu trung tính	Cảm thụ Fc của IgG Cảm thụ hóa ứng động Cảm thụ C3	Gắn và thực bào phúc hợp miễn dịch Hóa ứng động và cực hóa tế bào Gắn và thực bào phúc hợp miễn dịch
Bạch cầu toan tính	Cảm thụ Fc của TgG Cảm thụ C3	Gắn phúc hợp miễn dịch Gắn phúc hợp miễn dịch
Dương bào và bạch cầu kiềm tính	Cảm thụ Fc của IgE Cảm thụ C3	Phóng thích hạt chứa các chất trung gian của quá mẫn nhanh sau khi có gắn chéo giữa IgE đã bám lên tế bào qua Fc, với dị nguyên (kháng nguyên).

**TẾ BÀO T** Tế bào lympho T bắt nguồn từ những tế bào tiền thân trong tuy xương rồi di tản đến tuyển ức trong thời kỳ bào thai và sớm sau đó. Tế bào lympho khác với những tế bào miễn dịch hiệu ứng khác ở chỗ là quần thể tế bào T hiệu ứng ấy được hình thành sớm trong tuyến ức và được duy trì suốt

dời bởi sự hành trưởng.

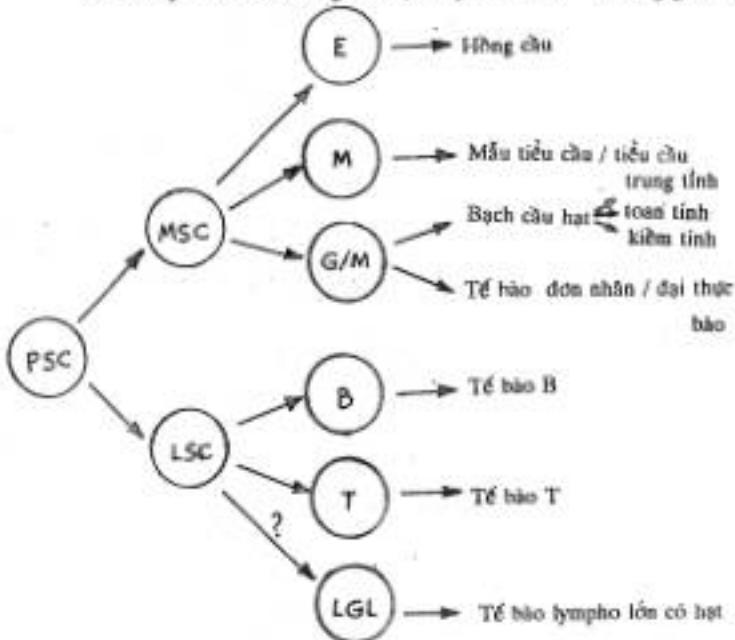
Những tế bào T có đời sống dài do kháng nguyên gây nên, ban đầu sống ở những cơ quan lympho ngoại vi rồi tái tuần hoàn trong máu và bạch huyết. Tế bào lympho T trưởng thành chiếm 70 đến 80% số

tế bào lympho máu ngoài vi bình thường, 90% số tế bào trong ổng ngực, 30 đến 40% tế bào lympho trong hạch và 20 đến 30% tế bào lympho tại lách. Trong hạch lympho tế bào T chiếm vùng cận vò sáu xung quanh những trung tâm mầm của tế bào B, và trong lách là những vùng quanh tiêu động mạch ở tủy trắng (xem chương 55). Tế bào T là những tế bào hiệu ứng tiên khởi của miễn dịch qua trung gian tế bào với các dưới nhóm T chuyển thành tế bào đặc có thể gây ly giải những tế bào nhiễm virus hay tế bào lạ khác. Tế bào T cũng là những tế bào điều hòa ban đầu chức năng của tế bào lympho T và B và tế bào đơn nhân thông qua việc sản xuất ra những lymphokin và sự tiếp xúc trực tiếp; thêm nữa là tế bào T điều hòa sự trưởng thành của dòng hồng cầu trong tủy xương.

Tế bào T của người biểu lộ những protein bề mặt là những dấu ấn của các giai đoạn kin đao chín mài bên trong tuyến ức của chúng: phần nhiều những phân tử đó thực hiện hay tăng cường những chức năng đặc hiệu của tế bào T (hàng 62-1). Những tế bào của dòng T xác định được sớm nhất là những tiền tế bào tuyến ức khu trú ở vùng vỏ dưới mang của tuyến ức (hình 62-2), phần nhiều chúng có biểu lộ protein liên kết với hồng cầu cừu, T11, và protein đặc hiệu cho tất cả các tế bào T, 3A1-p40 (bệ I). Chín hơn nữa thì tế bào tiền tuyến ức sẽ di vào vùng sâu hơn của vỏ tuyến, có được các protein tế bào vỏ tuyến ức T6 và đồng biểu lộ các phân tử T4

và T8 của dòng T (bậc II). Quá 90% tế bào tuyển úc bậc II xuất hiện từ vùng vỏ sâu trong sê chét ngay bên trong tuyển úc, mà chỉ có một phần nhỏ tế bào tuyển úc kết thúc được quá trình trưởng thành về kiểu hình và chức năng. Những tế bào T trưởng thành nằm ở những ổ nhỏ bên trong vỏ sâu và rải ra toàn bộ tuyển úc biểu lộ các phân tử T3 liên kết với cảm thụ kháng nguyên của tế bào T (20.000 đến 25.000 molwt-trọng lượng phân tử), các phân tử p80 mà người ta cho rằng rất quan trọng trong việc cư trú của tế bào T ở các tổ chức lympho ngoại vi và các kháng nguyên bề mặt tế bào HLA-A, -B và C (bậc III). Với sự chín muồi thì tế bào T thôi không biểu lộ kháng nguyên T6 nữa mà những kháng nguyên T4 và T8 của dưới nhóm rõ hơn tế bào T4+ trưởng thành cảm ứng sự biệt hóa của tế bào B, cảm ứng sự tăng triển của tế bào T8+ độc tế bào, sản xuất một số lymphokin và điều hòa một số giai đoạn của quá trình sinh hồng cầu. Một dưới nhóm T4+ có thể cung hoạt động như tế bào hiệu ứng độc, Nhận biết kháng nguyên là trong khung cảnh của những kháng nguyên hòa hợp chủ yếu (MHC-major histocompatibility) lớp II (la). Những tế bào T8+ hoạt động như những tế bào T úc chế quá trình tổng hợp kháng thể của tế bào B và như là những tế bào T hiệu ứng độc nhận diện kháng nguyên là kết hợp với kháng nguyên lớp I (xem chương 63).

### Những giai đoạn I, II và III của quá trình trưởng



**Hình 62-1.** Mô hình biệt hóa tế bào gốc sinh máu. **Tế bào tạo máu** gốc da nang (**HSC**) có thể sản sinh ra những tế bào con có một khả năng tự đổi mới hạn chế hơn. Như tế bào gốc hướng lympho (**LSC**) sẽ sinh tế bào T và B. Một nhóm tế bào sinh máu khác mà những nguyên bào myc tiếp là tế bào gốc dòng tủy (**MSC**) biệt hóa nhiều hơn, gồm hồng cầu, máu tiểu cầu và tiểu cầu cũng như các loại bạch cầu có hạt, tế bào đơn nhân-dai thực; nguồn gốc của tế bào lympho lớn có hạt trong sơ đồ này là giả định. (Trích từ MD Cooper và cộng sự)

thành tế bào T có ứng dụng làm sàng lọc chẩn đoán ác tính của tế bào nói chung có thể chia thành những nhóm tùy theo xuất phát từ một trong những giai đoạn ấy. Bệnh bạch cầu thể nguyên lympho bao cấp và u lympho của tế bào T có điểm giống về kiêu hình với tế bào T ở giai đoạn I và II và như vậy là những bệnh ác tính của tế bào T chưa trưởng thành. Các thể u lympho tế bào T ngoài da (hội chứng Sezary) và hội chứng bệnh bạch cầu tế bào T đã lớn (liên quan đến nhiễm HTLV-I) có kiêu hình tế bào T giai đoạn III và do đó là bệnh ác tính của tế bào T đã trưởng thành.

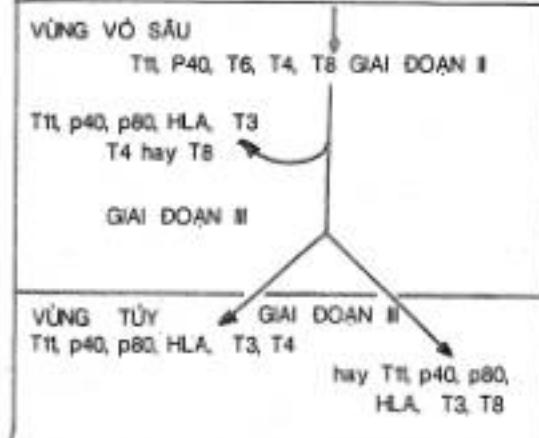
Cơ sở cấu trúc cho việc kết hợp thẩm quyền chức năng tế bào T với sự biểu lộ kháng nguyên bề mặt T3 là kết quả của sự kiện hai protein T3 được gắn với cảm thụ kháng nguyên của tế bào T. Cảm thụ kháng nguyên tế bào T, được gọi là Ti, là một điểm dị loại có trọng lượng phân tử bằng 90.000 bao gồm một chuỗi có mol wt là 50.000 và một là 42.000. Các phân tử  $\alpha$  và  $\beta$  của cảm thụ kháng nguyên tế bào T có trình tự acid amin giống và cấu trúc tương tự như chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch. Chuỗi  $\beta$  của Ti có bốn khu vực được mã riêng biệt, cụ thể là V (variable: thay đổi), D (diversity: phân tán), (Joining-nối liền) và C (constant: bằng định), và chuỗi  $\alpha$  chỉ Ti ít nhất cũng có khu vực V, J và C. Như vậy cảm thụ kháng nguyên tế bào T có khu vực bằng định và thay đổi và các gen cho chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  của cảm thụ kháng nguyên tế bào T, cũng trải qua một cuộc sắp xếp gen trong quá trình trưởng thành của tế bào T mà cao điểm là lúc tổng hợp phân tử hoàn chỉnh Ti.

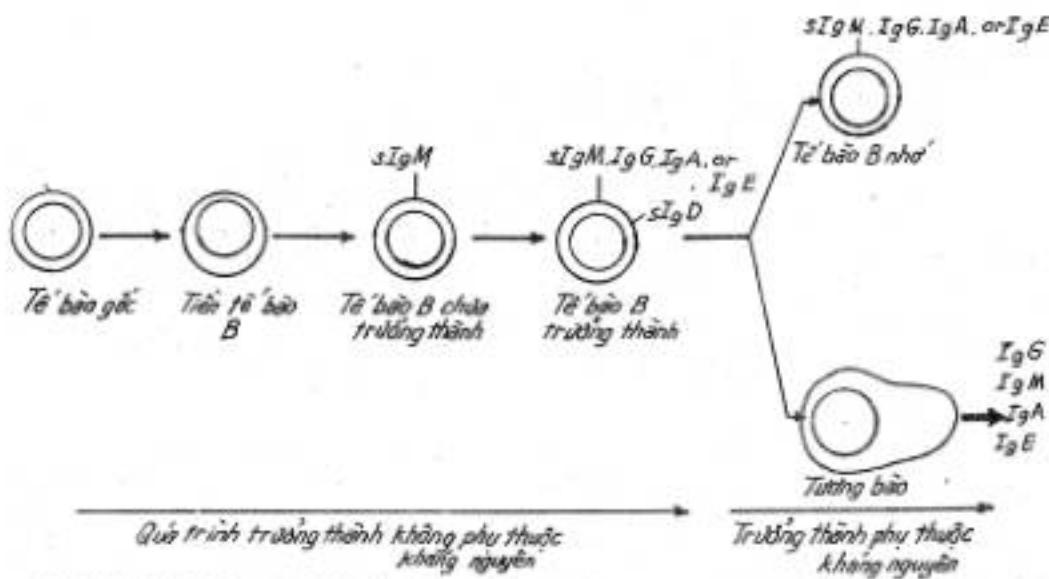
Cấu thành biểu mô của tuyến ѕc được sắp xếp thành vùng tương ứng với những dải nhóm tế bào tuyến ѕc như trong hình 62-2. Tế bào biểu mô ban đầu khu trú ở vùng vỏ dưới nang và tủy tuyến ѕc, có chứa các hormon của tuyến thymopoecin, thymulin và thymosin  $\alpha_1$  nằm ở trước hết tại các vùng dưới vỏ và tủy của tuyến ѕc. Người ta cho rằng hormon tuyến ѕc giữ vai trò quan trọng trong những đoạn đầu của quá trình trưởng thành tế bào T. Phần lớn tính đặc hiệu của tế bào T trưởng thành được quyết định bên trong tuyến ѕc. Ví dụ như việc loại trừ những tế bào T có khả năng phản ứng với các kháng nguyên của bản thân (tự kháng nguyên) có lẽ đã xảy ra ngay bên trong tuyến ѕc, như thể phòng được

phản ứng tự miễn. Có thể việc phân loại tế bào T nhận diện kháng nguyên là cũng xảy ra bên trong tuyến ѕc. Tế bào T nhận diện kháng nguyên là cùng với các phân tử bề mặt được mã bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (MHC) trên các tế bào trình diện kháng nguyên. Đặc biệt là tế bào đặc T8+ nhận diện kháng nguyên cũng với các phân tử MHC lớp I (HLA-A, -B và -C), và tế bào T帮忙 trợ T4+ và tế bào đặc T4+ nhận diện và đáp ứng với kháng nguyên là trong khuôn khổ cùng với các phân tử MHC lớp II (tương tự la). Sự kết hợp giữa kiêu hình bề mặt của tế bào T với các phân tử MHC đã biết, gợi ý rằng bản thân các kháng nguyên T4 và T8 là cần để tạo thuận lợi cho việc nhận diện hay liên kết tế bào T với kháng nguyên ngoại lai. Các khả năng đồng nhận diện kháng nguyên là cùng với tự kháng nguyên MHC lớp I và II trên tế bào đơn nhân-dai thực bào được coi như là sự hạn chế MHC của tương tác tế bào miễn dịch.

**Hình 62-2. Mô hình quá trình chín của tế bào T bên trong tuyến ѕc ở người. Tế bào T chưa chín ở vùng vỏ dưới nang (giai đoạn II) sản sinh ra những tế bào T chín trong những ô nhỏ ở vùng vỏ sâu và tủy tuyến ѕc (giai đoạn III). Giai đoạn III tế bào tuyến ѕc di tản ra ngoài tủy (máu, hạch bạch huyết, lách) và sau khi tiếp xúc với kháng nguyên phải tiến hành những quần thể tế bào T hiệu ứng có tổn thương.**

### VÙNG VỎ ĐƯỚI MÀNG GIAI ĐOẠN I T<sub>11</sub>, P40





Hình 62-3. Mô hình quá trình biệt hóa tế bào B. Những tế bào B trải qua những giai đoạn trưởng thành không phụ thuộc và phụ thuộc vào kháng nguyên mà cao điểm là sự biệt hóa cuối cùng hoặc thành tượng bào tiết ra kháng thể hay những tế bào B trí nhớ.

**TẾ BÀO B** Tế bào T trưởng thành chiếm từ 10 đến 15% các tế bào lympho trong máu ngoại vi, 50% trong lách và khoảng 10% trong tủy xương và chúng biểu lộ trên bề mặt màng của chúng các phân tử globulin miễn dịch hoạt động như các cảm thụ với kháng nguyên của tế bào B. Tế bào B cũng biểu lộ những cảm thụ bề mặt đối với vùng Fc của phân tử TgG cũng như cảm thụ với các cấu thành của bô thể đã hoạt hóa (C3d, C3b). Chức năng đầu của tế bào B là sản xuất kháng thể. Tế bào B trưởng thành có nguồn gốc từ những tiền tế bào ở tủy xương trong suốt đời (hình 62-1 và 62-3). Cũng như những tế bào dòng tủy và dòng hồng cầu, tế bào B thường xuyên được thay thế trong ít ngày nhờ sự phân chia tế bào từ các tiền tế bào ở tủy xương. Dấu sao quá trình trưởng thành của tế bào lympho B khác tế bào dòng tủy và dòng hồng cầu ở chỗ là tế bào lympho B có những giai đoạn trưởng thành phụ thuộc và không phụ thuộc kháng nguyên (hình 62-3). Tiền tế bào B xuất hiện từ những tế bào tiền thân ở tủy xương và được xác định bởi sự hiện diện của globulin miễn dịch M trong nguyên sinh chất (IgM)

(khởi thủy chuỗi nặng của IgM được tiếp theo bằng sự tổng hợp chuỗi nhẹ trong nguyên sinh chất). Tiền tế bào B lớn lên thành tế bào B chưa trưởng thành thì không còn biểu lộ cẳng M mà lại có những phân tử IgM bề mặt (sIgM). Tế bào B non di tản ra ngoại vi và tiếp đến quá trình chín không phụ thuộc kháng nguyên, biểu lộ IgD bề mặt, đa dạng hóa cải danh mục kháng nguyên tế bào B và chuyển тип đồng loài (isotyp) của globulin miễn dịch bề mặt cùng với IgD. Chỉ có một vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được biểu lộ bởi mỗi tế bào B tức là chỉ có một tính đặc hiệu kháng nguyên thôi. Trong cơ quan lympho, tế bào B là tế bào chính trong các trung tâm miễn vỏ và tủy của hạch lympho và trong các trung tâm miễn vỏ và thử phát ở tủy trắng của lách (xem chương 53). Khi tiếp xúc với kháng nguyên, tế bào B trưởng thành ở hạch lymphat ngoại vi và lách hoặc biệt hóa đến cùng thành tượng bào tiết kháng thể hoặc sinh trưởng để hình thành những quần thể tế bào trí nhớ có đời sống dài có khả năng tương tác với kháng nguyên mới khi gặp lại cũng kháng nguyên ấy (hình 62-3).

**NHỮNG TẾ BÀO LYMPHO LỚN CÓ HẠT** Những tế bào lympho lớn có hạt (large granular lymphocyte: LGL) chiếm khoảng 5 đến 10% các tế bào lympho máu ngoại vi và là những tế bào không bám, không ăn nhưng có những hạt bột màu azur lớn trong chất nguyên sinh. LGL có biểu lộ những cảm thụ bề mặt đối với phần Fc của IgG (xem bảng 62-1), và nhiều LGL biểu lộ những dấu ấn của dòng T và đáp ứng với IL-2 (yếu tố sinh trưởng của tế bào T) bằng phản triển. Về chức năng mà nói LGL chia sẻ những đặc tính của cả tế bào đơn nhân-dai thực và bạch cầu trung tính ở chỗ là dưới nhóm của LGL cũng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cytotoxicity-ADCC) và diệt tế bào tự nhiên (natural killer - NK). ADCC là phản ứng gắn tế bào đích đã được chuẩn bị (cố bọc kháng thể trước) vào tế bào hiệu ứng có mang cảm thụ Fc thông qua vùng Fc của kháng thể và kết quả là sự ly giải của tế bào đích bởi tế bào hiệu ứng. Hoạt động của tế bào diệt tự nhiên (NK) là sự tiêu diệt không phải miễn dịch (nghĩa là tế bào hiệu ứng chưa bao giờ tiếp xúc với tế bào đích) cũng không phải qua trung gian kháng thể, những tế bào đích thường là những tế bào ác tính. Như vậy LGL có hoạt tính diệt tự nhiên, có thể giữ một vai trò quan trọng trong sự cảnh giác miễn dịch và trong việc tiêu diệt những tế bào tự nhiên có chuyển biến ác tính *in vivo*.

**TẾ BÀO ĐƠN NHÂN-DAI THỰC** Tế bào đơn nhân xuất xứ từ những tế bào tiền thân bên trong tủy xương (hình 62-1) vào trong tuần hoàn với nửa đời sống từ 1 đến 3 ngày. Tế bào này rời tuần hoàn ngoại vi sau khi ra rìa ở mao mạch và di vào khu vực rộng lớn ngoài mạch. Đại thực bào của nó là do đơn bào di tản từ vòng tuần hoàn và do các tiền dai thực bào sinh triển trong mô. Những nơi cư trú thông thường của đại thực bào mô (và một số có biệt danh riêng) là hạch bạch huyết, lách, tủy xương, mô liên kết quanh mạch, các hốc thanh mạc như phổi mạc, phế mạc, màng ổ khớp, mô liên kết da, phổi (đại thực bào phế nang), gan (tế bào Kupffer), xương (nguyên bào xương) và hệ thần kinh trung ương (microglia).

Hệ thống tế bào đơn nhân-dai thực bào giữ một vai trò chủ chốt trong biểu lộ phản ứng tình miễn dịch qua trung gian những chức năng như trình diễn

kháng nguyên với tế bào lympho và bài tiết những yếu tố như interleukin 1 (IL-1) là chất trung tâm trong hoạt hóa tế bào lympho T. Trong một số điều kiện, tế bào đơn nhân cũng có thể làm các chức phân diệu hòa miễn dịch như một tế bào có hoạt động ức chế miễn dịch. Thêm vào là tế bào đơn nhân dai thực làm các chức năng hiệu ứng như là tiêu diệt các vi khuẩn đã được bọc kháng thể, các tế bào u và ngay cả những tế bào mao binh thường trong một số тип giảm tế bào do tự miễn. Đại thực bào hoạt hóa cũng có thể có hoạt năng như NK và loại trừ các tế bào như tế bào u mà không cần sự hiện diện của kháng thể. Tế bào đơn nhân-dai thực biểu lộ những cảm thụ bề mặt đối với một số phân tử, gồm cả vùng Fc của IgG, các cấu thành của bộ thể hoạt hóa, và một số lymphokin khác nhau (những yếu tố ức chế và hoạt hóa đại thực bào) (bảng 62-1). Thêm nữa tế bào đơn nhân-dai thực biểu lộ các kháng nguyên bề mặt tế bào HMC lớp II (như là) và những kháng nguyên biệt hóa đặc hiệu bề mặt tế bào. Cuối cùng những sản phẩm tiết của đại thực bào cũng đa dạng hơn nhiều những cái mà người ta đã biết đối với các tế bào khác trong hệ thống miễn dịch. Những sản phẩm tiếp đó cho phép đại thực bào có cả tác động tăng lẩn chống viêm và điều hòa những tế bào khác. Trong các sản phẩm tiết bởi tế bào đơn nhân-dai thực có các men dung giải, sản phẩm của chuyển hóa cory hóa và IL-1, cũng còn được gọi là chất gây sút bạch cầu và yếu tố hoạt hóa tế bào lympho, chất này tác động lên tế bào lympho, tế bào gan, nguyên tố bão xơ, tế bào màng khớp và những tế bào bên trong vùng dưới đồi.

**BẠCH CẦU TRUNG TÍNH, TOAN TÍNH VÀ KIỀM TÍNH** Các bạch cầu có hạt là đặc điểm của hầu hết các thể viêm và biểu lộ sự khuếch đại không đặc hiệu và mọi cấu thành hiệu ứng cho đáp ứng đặc hiệu. Mỗi sự tích tụ và hoạt hóa bạch cầu hạt không hạn chế được, có thể dẫn đến tổn thương mô của vật chủ như thấy trong viêm mạch hoại tử do bạch cầu hạt trung tính và toan tính gây nên. Bạch cầu hạt bắt nguồn từ tế bào gốc trong tủy xương (hình 62-1). Mỗi тип bạch cầu hạt (trung, toan và kiềm tính) là từ một dưới lớp khác nhau của tế bào gốc sản sinh, được kích thích để sinh triển bởi những protein ái tính với tăng typ tế bào. Trong giai đoạn chín cuối cùng của bạch cầu hạt, xuất hiện hình thái đặc hiệu của nhân và những hạt trong nguyên sinh chất cho phép xác định về mô học bạch cầu hạt.

Bạch cầu hạt biểu lộ cảm thụ Fc đối với IgG và các 成分 của bô thể hoạt hóa (C3b, C3d) (bảng 62-1). Khi bạch cầu trung tính tương tác với phức hợp miễn dịch thì phóng thích ra các hạt histazur (chứa myeloperoxidaza, lysozym, elastaza và những men khác) và những hạt đặc hiệu (chứa lactoferrin, lysozym, collagenaza và các men khác)

và những gốc superoxit ( $O_2^-$ ) có tính diệt trùng, được hình thành trên bề mặt bạch cầu trung tính. Người ta nghĩ rằng sự hình thành superoxit dẫn đến viêm do gây thương tổn trực tiếp với mô và tế bào và do thay đổi các đại phân tử như collagen và ADN.

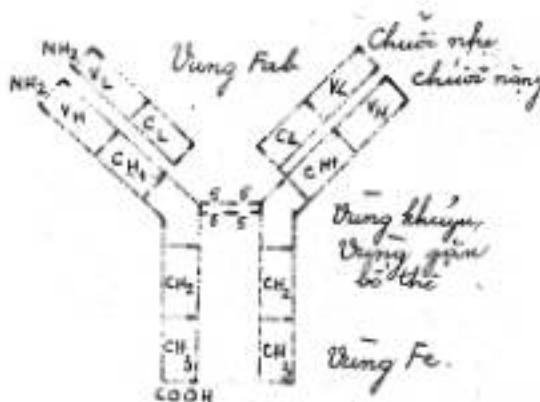
**Bảng 62-2** Những chất trung gian được phóng thích từ đường bào và bạch cầu ái kiềm của người

Chất trung gian	Hoạt tính
Histamin	Có thắt cơ tròn, tăng tính thẩm thâm mạch
Chất phản ứng chậm của phản ứng phản vệ (slow reacting substance of anaphylaxis SRSA, leucotriene D4)	Có thắt cơ tròn.
ECF-A (Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis - yếu tố hóa ứng động bạch cầu toàn tính trong phản ứng phản vệ)	Hóa ứng động lôi kéo của bạch cầu toàn tính
NCF (Neutrophil chemotactic factor - yếu tố hóa ứng động bạch cầu trung tính)	Hóa ứng động lôi kéo của bạch cầu trung tính
Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu	Hoạt hóa tiểu cầu tiết ra serotonin và những chất trung gian khác
Hoạt tính lôi kéo bạch cầu (Leukotriene B4)	Hóa ứng động lôi kéo của bạch cầu trung tính
Heparin	Chống đông
Kallikrein kiềm tính của phản ứng phản vệ (BK-A)	Tích kininogen để hình thành bradykinin

Bạch cầu toàn tính biểu lộ cảm thụ Fc với IgG và là những tế bào biểu hiện độ tế bào mạnh cho những dịch ký sinh trùng khác nhau. Những chất chứa bên trong bạch cầu toàn như protein bazô chính, protein cation, bạch cầu toàn và toxin thần kinh từ bạch cầu toàn có khả năng gây tổn thương mô trực tiếp và có thể chịu trách nhiệm phần nào về rối loạn chức năng hệ thống cơ quan trong các hội chứng tăng bạch cầu toàn (xem chương 56). Bởi lẽ họ ái toàn có chứa những typ men chống viêm (histaminaza, arylsulfataza, phospholipaza D), bạch cầu toàn có thể điều hòa làm giảm hay kết thúc những đáp ứng viêm đang tiến triển trong quá trình hàng định bình thường.

Chức năng bình thường của bạch cầu kiềm tính chưa được rõ; đây còn là giả thuyết về khả năng của các chất trung gian từ bạch cầu kiềm làm tăng cung cấp

kháng thể và bô thể tại chỗ nhằm tăng tính thẩm thâm mạch. Cho nên chúng chỉ được xác định chủ yếu trong các phản ứng dị ứng và một số tình trạng quá mẫn cảm ngoài da. Tất nhiên việc khởi phát tăng tính thẩm thâm mạch bởi các bạch cầu kiềm tính là quan trọng trong bệnh sinh tổn thương viêm ở một số hội chứng viêm mạch (xem chương 269). Bạch cầu kiềm tính biểu lộ cảm thụ bề mặt với IgE và một khi có liên kết chéo IgE gắn trên bề mặt bạch cầu kiềm với kháng nguyên thì chúng giải phóng những hạt chứa histamin, yếu tố hóa ứng động bạch cầu toàn của phản vệ, heparin, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu và chất phản ứng chậm trong phản ứng phản vệ tất cả những chất trung gian của những cầu thành đáp ứng quá mẫn nhạy (phản vệ) (bảng 62-2). Hơn nữa bạch cầu kiềm biểu lộ các cảm thụ bề mặt với các cầu thành bô thể hoạt hóa (C3a, C5a).



Hình 62-4. Cấu trúc sơ giản của phân tử globulin miễn dịch G (IgG)

**TRUNG GIAN DỊCH THỂ CỦA MIỄN DỊCH GLOBULIN MIỄN DỊCH** Các globulin miễn dịch là những sản phẩm của các tế bào B biệt hóa và giữ phân dịch thể của đáp ứng miễn dịch. Những chức năng đầu tiên của chúng là gắn với kháng nguyên và qua đó làm bắt hoạt hay loại bỏ các chất độc tấn công, vi khuẩn, ký sinh trùng hay những chất lạ khác khỏi cơ thể. Cơ sở cấu trúc của chức năng phân tử globulin miễn dịch và số chia gen của chúng đã cung cấp một cái nhìn sâu bên trong về vai trò của kháng thể trong miễn dịch bảo vệ bình thường và tổn thương không mong đợi gây quan trọng gian miễn dịch bởi phức hợp miễn dịch và sự hình thành tự kháng thể chống lại những nhóm quyết định của vật chủ.

Mỗi globulin miễn dịch đều có cấu trúc cơ bản là hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ (hình 62-4). Typ globulin miễn dịch cùng loại (isotyp) được xác định bởi тип chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có mặt. Lại có thể chia IgG và IgA thành những dưới lớp (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 và IgA1, IgA2), căn cứ trên những nhóm quyết định kháng nguyên đặc hiệu ở chuỗi nặng. Những đặc điểm của globulin miễn dịch ngoài được nêu trong bảng 62-3. Bốn chuỗi được liên kết với nhau bằng những cầu nối 2S (disulfua). Mỗi một chuỗi được hình thành bởi một vùng thay đổi (V) và những vùng hàng định (C) (cũng còn được gọi là linh vực), những vùng này là

do các đơn vị tương đồng 110 acid amin tạo nên. Chuỗi nhẹ có một vùng thay đổi (VL) và một vùng hàng định (CL); chuỗi nặng có một vùng thay đổi (VH) và ba hay bốn vùng hàng định (CH) tùy theo loại isotyp. Như tên chúng gợi lên, vùng hàng định gồm những trình tự tương đồng và có cùng cấu trúc bậc một như ở tất cả các chuỗi khác của cùng isotyp và dưới lớp. Những vùng hàng định có tham gia vào các chức năng sinh học của phân tử globulin miễn dịch. Vùng CH2 của IgG và CH4 của IgM tham gia vào việc gắn với các cầu thành của bô thể. Vùng CH về phía carbon tận cùng của phân tử IgG, vùng Fc (hình 62-4), gắn với các cảm thụ Fc bề mặt của đại thực bào, LGL, tế bào B, bạch cầu trung tính và toan tính.

Vùng thay đổi (VL và VH) tạo thành vùng gắn kháng thể (Fab) của phân tử. Bên trong vùng VL và VH là những vùng cực kỳ thay đổi có sự thay đổi rất lớn về trình tự và là nơi gắn kháng nguyên duy nhất cho mỗi phân tử globulin miễn dịch. Idiotyp là vùng đặc hiệu trong phần Fab gắn với kháng nguyên trong phân tử globulin miễn dịch. Những kháng thể chống lại phần idiotyp của một phân tử kháng thể khác thì được gọi là kháng thể chống-idiotyp. Sự hình thành các kháng thể chống-idiotyp in vivo trong đáp ứng miễn dịch dịch thể của tế bào B bình thường có thể tạo nên một hiệu lệnh âm tính đối với tế bào B để kết thúc việc sản xuất kháng thể (xem tự mãn).

IgG chiếm khoảng 75% toàn thể globulin miễn dịch huyết thanh. Bốn IgG dưới lớp cao nhất và IgG4 là thấp nhất. Mỗi liên quan lâm sàng của các dưới lớp IgG là ở chỗ chúng khác nhau về khả năng gắn với các cảm thụ đại thực bào và bạch cầu trung tính và khả năng hoạt hóa bô thể (bảng 62-3). Các kháng thể IgG thường là những kháng thể được tạo ra sau khi tái mãn cảm vật chủ với kháng nguyên (dáp ứng kháng thể thứ phát). Trong các isotyp globulin miễn dịch thì chỉ có IgG là qua được nhau thai. Các kháng thể IgM bình thường tuần hoàn trong máu dưới hình thức liên kết năm (pentamer) có mol wt là 950.000 bởi những mối liên kết đôi mỗi cái là 160.000 nối lại với nhau bằng một phân tử gọi là

Bảng 62-3. Những đặc điểm của глобуlin miễn dịch người

Loại Ig	Trung lượng phân tử	Chất nặng	Chuỗi nhẹ	Độ molarity trung bình huyết thanh người lớn mg/dL	Chu kỳ (ngày)	Hoạt hóa bổ thể		Giảm với tế bào qua Fc	Những đặc điểm sinh học khác
						Dường	Dường chọn lựa		
IgG	150.000	$\gamma_1\gamma_2\gamma_4$	k hay $\lambda$	$1250 \pm 300$	23.0	IgG1, IgG2 IgG3: có IgG4: không	IgG2 IgG1, IgG3: không IgG4: có	Đại thực bào, Bạch cầu trung tính, lympho hạt lõi	Qua nhau thai
IgM	190.000 $\mu$ (950.000)*	$\alpha_1\alpha_2$	k hay $\lambda$	$125 \pm 50$	5.1	Có	Không	Tế bào lympho tiêu phổi	Dập ứng kháng thể
IgA	160.000 $\alpha_1\alpha_2$ (385.000)*	$\alpha_1\alpha_2$	k hay $\lambda$	$210 \pm 50$	5.8	Không	Có	Tế bào lympho	Kháng thể đích
IgD	175.000 $\sigma$	$\sigma$	k hay $\lambda$	4	2.8	Không	Có	Không	tiết niêm mạc
IgE	190.000 $\varepsilon$	$\varepsilon$	k hay $\lambda$	0.03	2.5	Không	Có	Dưỡng bào, bạch cầu kiểm soát	Phản ứng miễn dịch
									Chết trong gian của phản ứng phản ứng

\* IgM trong huyết thanh là một phần của năm đơn vị liên kết (pentamer).

+ IgG2 là một liên kết kép.

Nguồn: trích từ D. J. Jenke, L.D Capra. Globulins miễn dịch. Cấu trúc và chức năng trong miễn dịch cơ bản, HE Paul và các đồng tác giả (eds) New York, Raven 1984.

chuỗi J, một phân tử không phải là globulin miễn dịch có molwt là 15.000, nó cũng tạo sự trùng hợp hóa của IgA. IgM là globulin miễn dịch đầu tiên xuất hiện trong đáp ứng miễn dịch (đáp ứng kháng thể tiên phát) và cũng là loại kháng thể tiên phát được tạo ở trẻ sơ sinh. IgM mang dưới hình thức liên kết đơn cũng hoạt động như là cảm thụ chính với kháng nguyên trên bề mặt của tế bào B đã trưởng thành. IgM là một cấu thành quan trọng của phức hợp miễn dịch trong bệnh tự miễn. Ví dụ kháng thể IgM chống phân tử IgG (ý nghĩa *đóng thấp*) có mặt với hiệu giá cao trong bệnh viêm khớp dạng thấp, trong nhiều bệnh chất keo, và một số bệnh nhiễm khuẩn (viêm nội tâm mạc瓣膜 cấp do vi khuẩn). Kháng thể IgM gắn với cấu thành Cl của bô thê qua vùng CH<sub>4</sub> và như vậy là một chất hoạt hóa mạnh bô thê. IgA chỉ chiếm 10 đến 15% globulin miễn dịch toàn huyết thanh nhưng là lớp globulin miễn dịch trội trong các chất tiết. IgA trong các chất tiết (nước mắt, nước bọt, dịch tiết mũi, dịch ở đường tiêu hóa và trong sữa của người) ở dưới hình thức IgA tiết (sIgA), một polyme gồm có hai liên kết đơn IgA nối với nhau bằng một chuỗi J và một glycoprotein gọi là mảnh tiết.

Có hai dưới lớp IgA (IgA<sub>1</sub> và IgA<sub>2</sub>). IgA<sub>1</sub> đầu tiên thấy trong huyết thanh, còn IgA<sub>2</sub> thấy nhiều trong dịch tiết. IgA có định bô thê qua đường chọn lựa và ở người, có hoạt tính chống virus mạnh bằng cách ngăn với tế bào biểu mô đường hô hấp và đường tiêu hóa. Chỉ thấy những lượng rất ít IgD trong huyết thanh (bảng 62-3) và cùng với IgM là một cảm thụ chính với kháng nguyên trên bề mặt của tế bào B.IgE, cũng có trong huyết thanh ở đậm độ rất thấp (bảng 62-3) và là lớp globulin miễn dịch chủ yếu tham gia vào việc trang bị cho tế bào ái kiềm và đường bào bằng cách gắn lên trên những tế bào đó qua vùng Fc của IgE. Việc liên kết chéo kháng nguyên với phân tử IgE trên bề mặt bạch cầu ái kiềm và đường bào gây ra sự phóng thích các chất trung gian cho những đáp ứng quá mẫn cảm khác (bảng 62-2).

Tương tự như các gen đối với cảm thụ kháng nguyên của tế bào T, mỗi chuỗi nặng hay nhẹ của globulin miễn dịch được mã hóa bởi nhiều phần đoạn gen khác nhau, cách nhau trong chuỗi ADN nguyên thủy nhưng rồi được ghép sát lại với nhau để tạo nên một gen đơn hoạt động trong tế bào B.

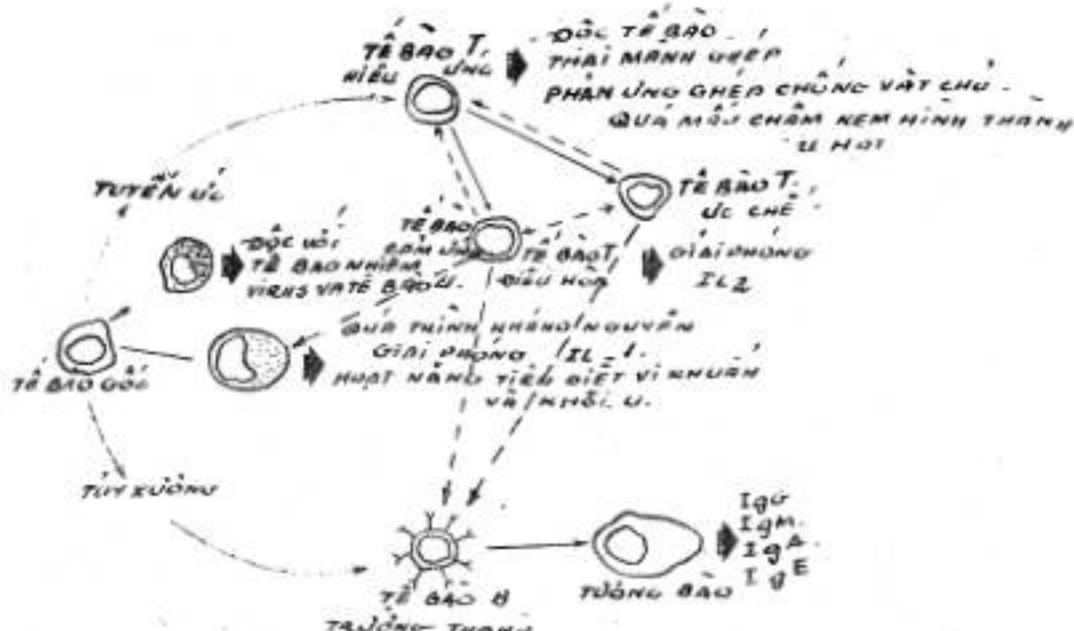
Những vùng thay đổi của các chuỗi nhẹ (ví dụ như

chuỗi nhẹ k) là do hai gen gọi là VK và JK tạo thành. Những gen đó dù là trên cùng một nhiễm sắc thể nhưng ở cạnh nhau xa trong dòng nguyên thủy nhưng trong quá trình chia của tế bào lympho B chúng được mang lại gần nhau do có cắt bỏ những đoạn gen ở giữa (việc sắp xếp lại gen) có khoảng 300 gen VK và 5 gen JK, kết quả ghép từng đôi gen VK với JK thì sẽ có 1500 tổ hợp nhẹ khác nhau. Số lượng những chuỗi nhẹ k có thể được sản sinh ra còn tăng lên nhiều bởi những biến đổi bên trong gen VK và JK, như vậy tạo nên một lượng lớn những đặc hiệu từ một số hữu hạn thông tin gen ở dòng mầm.

Việc sắp xếp lại các gen của chuỗi nặng globulin miễn dịch phức tạp hơn là đối với chuỗi nhẹ. Vùng VH được tạo bởi ba typ gen dòng mầm gọi là VH, DH và H nối lại với nhau, do đó đã cho phép một tình trạng đa dạng hóa ở vùng thay đổi của chuỗi nặng lớn hơn nhiều là ở chuỗi nhẹ.

**NHỮNG TƯƠNG TÁC TẾ BÀO XÂY RA TRONG ĐIỀU HÒA DẤP ỦNG MIỄN DỊCH BÌNH THƯỜNG** Kết quả rõ ràng sự hoạt hóa hai nhánh dịch thê (tế bào B) và tế bào (tế bào T) của hệ thống miễn dịch bởi kháng nguyên ngoại lai là sự loại bỏ kháng nguyên trực tiếp bởi các tế bào hiệu ứng hay cùng với việc sản xuất kháng thể đặc hiệu. Thêm vào là một loạt các tế bào điều hòa được hoạt hóa, chúng điều biến sự hoạt hóa tế bào hiệu ứng T và sự sản xuất kháng thể của tế bào B. Hình 62-5 là một giản đồ của hệ thống miễn dịch nêu rõ một số những tương tác tế bào ấy.

**NHỮNG TƯƠNG TÁC GIỮA TẾ BÀO ĐƠN NHÂN VÀ TẾ BÀO T** Nhiều tác dụng hoạt hóa và điều hòa của tế bào lympho và tế bào đơn nhân xảy ra qua các chất trung gian hòa tan. Cần thiết phải có các tế bào đơn nhân-dại thực để có thể hoạt hóa tối ưu tế bào T bởi các kháng nguyên hay các chất gây phản ứng (những chất hoạt hóa không đặc hiệu các tế bào lympho). Một sản phẩm hòa tan của đại thực bào, IL-1, trong một số trường hợp có thể thay thế cho tế bào đại thực nguyên vẹn. Khi tiếp xúc với kháng nguyên hay chất gây phản ứng, tế bào đại thực tiết IL-1 mà hai tác dụng của nó là 1) cảm ứng các cảm thụ của tế bào T với yếu tố sinh trưởng hay là interleukin 2 (IL-2) và 2) cảm ứng tiết IL-2. Đến lượt IL-2 lại hoạt hóa tế bào T, kết quả là sự mở rộng các tế bào T hiệu ứng và điều hòa mà



Hình 62-5. Biểu diễn sơ giản những tương tác tế bào xảy ra trong quá trình miễn dịch qua màng gián tế bào và đích thể (Trích từ AS Finch, trong WN Kelly và các xít).

chúng đã được cảm ứng để biến đổi các cảm ứng với IL-2. Các tế bào T hiệu ứng thực hiện một loạt những chức năng gồm cả việc giết những tế bào nhiễm virus, loại bỏ mảnh ghép, phản ứng mảnh ghép chống vật chủ, quá mẫn châm và việc giải phóng các lymphokin (hàng 62-4).

**NHỮNG TƯỞNG TÁC GIỮA TẾ BÀO T-T VÀ GIỮA TẾ BÀO T VÀ B** Biểu lộ của các chức năng tế bào miễn dịch là cả một loạt phức hợp các pha. Cả tế bào lympho T lẫn B đều làm chức năng miễn dịch và mỗi typ tế bào ấy khi nhận được hiệu lệnh thích ứng thì chuyển qua nhiều cấp, từ hoạt hóa và cảm ứng đến phân triển, biệt hóa và cuối cùng đến các chức năng hiệu ứng. Chức năng hiệu ứng được biểu lộ có thể là điểm cuối cùng của một đáp ứng, ví như việc tiết kháng thể bởi một tượng bào đã biệt hóa hoặc có thể nó làm chức năng điều hòa điều biến các chức năng khác ví như đã thấy với tế bào lympho T cảm ứng hay ức chế điều biến cả sự biệt hóa tế bào B lẫn hoạt hóa tế bào T độc bào. Như

đã đơn giản ghi trong hình 62-5, khi được hoạt hóa qua IL-1 và IL-2, những nhóm tế bào T điều hòa được hình thành và tác động những lực dương và âm trên các tế bào hiệu ứng. Như vậy đối với tế bào B và tế bào T đặc (T<sup>4+</sup> hay T<sup>8+</sup>) thì là những tế bào cảm ứng T<sup>4+</sup> và tế bào ức chế T<sup>8+</sup> điều hòa tăng hay giảm chức năng tế bào hiệu ứng. Đối với tế bào B, một loạt các cytokin có tác dụng thúc đẩy đặc biệt là yếu tố sinh trưởng tế bào B (BCGF - B cell growth factor) và yếu tố biệt hóa tế bào B (BCDF - B cell differentiating factor) từ tế bào T tác động lên các giai đoạn liên tiếp của quá trình trưởng thành tế bào B dẫn đến kết quả là sự cảm ứng và lan truyền của quá trình phân triển, biệt hóa và cuối cùng bài tiết kháng thể của tế bào B. Đối với tế bào T những yếu tố thúc đẩy bao gồm cả việc tiết IL-2 bởi tế bào T cảm ứng. Những tương tác tế bào và dịch thể phức tạp ấy bao hàm một cân bằng tế nhị giữa những ảnh hưởng âm và dương mà kết quả cuối cùng ở chỗ biểu hiện một đáp ứng miễn

dịch thích hợp. Chỉ một mắt cần bằng nhỏ trong những vòng điều hòa miễn dịch ấy cũng có thể có hậu quả là chức năng miễn dịch sai lệch dẫn đến một bệnh do miễn dịch có biểu hiện lâm sàng.

**HỆ THỐNG BỔ THỂ** Hệ thống bổ thể là một chuỗi những enzym, những protein điều hòa và những protein có khả năng gây đục giải tế bào.

Hệ thống bổ thể có hai đường hoạt hóa (hình 62-6). Hoạt hóa bổ thể theo đường cũ (cổ điển) qua C1, C4 và C2 còn hoạt hóa theo đường chọn lựa là qua yếu tố D, C3 và yếu tố B dẫn đến tích và hoạt hóa C3. C3 là một protein mà những sản phẩm của nó có tính giới hạn cho việc opsonin hóa các vi khuẩn và kháng nguyên lạ khác (bao kháng thể và bổ thể để chuẩn bị cho thực bào). Một mảnh protein (C3b) là kết quả của sự hoạt hóa C3 và là cần thiết cho sự hoạt hóa những cấu thành cuối cùng của bổ thể. Những cấu thành ấy (từ C5 đến C9) khi được hoạt hóa thì hình thành một phân tử được gọi là phức hợp tấn công màng, phức hợp này kẹp vào trong màng tế bào gây nên tình trạng dung giải thẩm thấu tế bào. C3b cũng kết hợp với một sản phẩm tách của yếu tố B (gọi là Bb) để hình thành C3bBb, cũng còn được biết dưới tên là men convertaza C3 của đường cạnh. Quá trình hoạt hóa bổ thể theo đường

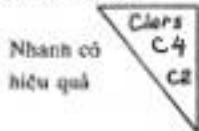
cũ làm tích C4 và C2 với kết quả có phức hợp gọi là C4b2a, cũng còn được gọi là men convertaza C3 theo đường cũ. Cả hai men convertaza C3 theo đường cũ (C4b2a) và đường lựa chọn (C3bBb) đều hoạt động làm tích C3 mà hình thành C3b hoạt động và từ đó kéo theo sự hoạt hóa các cấu thành cuối của bổ thể và phức hợp tấn công màng từ C5 đến C9. Sự việc mà C3b có thể kết hợp với Bb để hình thành men convertaza đường cạnh tạo nên một vòng phản hồi đường để sản sinh C3b và do đó sự hoạt hóa liên tục những cấu thành cuối của bổ thể. Sự hoạt hóa bổ thể theo đường cũ là do tương tác kháng nguyên với kháng thể hình thành phức hợp miễn dịch gắn với Clq, một dải đơn vị của C1. Các isotyp globulin miễn dịch gắn với Clq và hoạt hóa theo đường cũ là IgM, IgG1, IgG2 và IgG3. Ngược lại IgA1, IgA2 và IgD hoạt hóa bổ thể theo đường cạnh. Hiện nay những yếu tố thận viêm (tự kháng thể IgG chống C3bBb tức convertaza C3 đường chọn lựa) có trong huyết thanh một số bệnh nhân bị viêm cầu thận mảng sinh triển khi gắn với C3bBb thi dẫn đến kết quả làm ổn định hoạt năng men của C3bBb và tạo thuận lợi cho cung phản hồi đường vào vòng khuếch đại đường cạnh của C3b. Sự hoạt hóa chuỗi bổ thể theo đường cũ bởi các phức hợp miễn dịch có chứa IgG hay IgM thì nhanh có hiệu

Hình 62-6. Các cấu thành của hệ thống bổ thể (trích từ WE Paul trong WE Paul sb)

#### HOẠT ĐỘNG ĐƯỜNG CŨ

Nhận diện phức hợp

kháng nguyên-kháng thể



Mắt hạt đường bào

Opsonin hóa

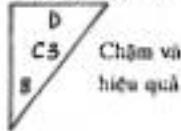
Hoạt hóa thêm đường chọn lựa

Khởi phát phức hợp tấn công màng

#### HOẠT HÓA ĐƯỜNG CHỌN LỰA

Nhận diện vi khuẩn và

bề mặt hoạt hóa khác



Chặn và là  
hiệu quả



Phức hợp tấn  
công màng

Dung giải

Bảng 62-4. Những chất trung gian hòa tan của đáp ứng miễn dịch và các tác dụng của chúng

Tế bào đích	Yếu tố
Tế bào đơn nhân-dai thực	Yếu tố ức chế di tan (MIF) Leukotrien Prostaglandin
Tế bào lympho	Chất độc tế bào lympho (LT- lymphotoxin) Yếu tố sinh trưởng tế bào T, Interleukin 2 Interferon gamma Yếu tố sinh trưởng tế bào B (BCGF) Yếu tố biệt hóa tế bào B (LIF)
Bạch cầu trung tính	Yếu tố ức chế bạch cầu (LIF) Yếu tố hóa ứng động
Các loại tế bào khác	Yếu tố hóa ứng động bạch cầu toan (ECF) Yếu tố hóa ứng động bạch cầu kiềm (BCF) Interferon (IF) Yếu tố kích thích quấn thể (CSF) Yếu tố hoạt hóa tế bào hủy xương (OAF)

quả và dẫn đến sự hoạt hóa những cấu thành cuối của bô thể. Trái lại hoạt hóa theo đường cạnh bởi những phức hợp có chứa IgA hay nội độc tố vi khuẩn thì chậm và ít hiệu quả hơn trong hoạt hóa cấu thành cuối. Như vậy cấu trúc isotyp globulin miễn dịch của các phức hợp miễn dịch là yếu tố tối quan trọng trong việc quyết định hoạt hóa bô thể và từ đó quyết định hiệu quả của sự loại trừ các phức hợp miễn dịch bởi những tế bào có mang cảm thụ FC bên trong hệ thống miễn dịch (xem chương 261).

Thêm vào chức năng chuẩn bị và lý giải của bô thể thì nhiều thành phần của bô thể là những chất trung gian có hiệu lực cho việc hoạt hóa tế bào. C<sub>3a</sub> và C<sub>5a</sub> gắn với các cảm thụ trên đường bào và bạch cầu ái kiềm làm giải phóng histamin và các chất trung gian khác của phản ứng. C<sub>5a</sub> cũng còn là một chất hóa ứng động mạch đối với bạch cầu trung tính và tế bào tế bào đơn nhân-dai thực (bảng 62-5).

Bảng 62-5. Những hoạt tính sinh học của một số cấu thành bô thể

Cấu thành	Hoạt tính
C4, C2 kinin	Tăng tính thấm thành mạch
C3a	Anaphylatoxin; gây phóng thích histamin từ bạch cầu ái kiềm, serotonin từ tiểu cầu.
C5a	Anaphylatoxin; gây phóng thích histamin từ bạch cầu ái kiềm, chất hóa ứng động mạch với đơn bào và bạch cầu trung tính
C3b	Tăng cường thực bào bởi bạch cầu trung tính và tế bào đơn nhân. Gây gắn phức hợp miễn dịch vào tế bào của hệ thống tế bào đơn nhân-dai thực bào cũng như bạch cầu trung tính. Cùng với Bb hình thành convertaza C <sub>3</sub> của đường cạnh và khuếch đại đường ấy. Làm hòa tan phức hợp miễn dịch.
C5-C9	Phức hợp tấn công màng, hình thành những ống thông qua màng dẫn đến sự hủy diệt tế bào.

Nguồn: Trích từ S Ruddy, trong WN Kelly và c/c (nuôi bón)

**CƠ CHẾ CỦA TỐN THƯƠNG MIỄN DỊCH** Sự đề kháng của vật chủ đáp ứng với kháng nguyên lại diễn theo nhiều cách mà kết quả là sự đào thải nhanh và có hiệu lực những chất không phải của mình. Những cảnh báo dùng những vũ khí cổ điển của hệ thống miễn dịch (tế bào T, tế bào B, đại thực bào) với các tế bào và các sản phẩm hòa tan là những chất trung gian của các đáp ứng viêm (bạch cầu trung tính, toan tính, kiềm tính, hệ thống kinin và đông máu và chuỗi bô thể). Ba pha chung của sự đề kháng của vật chủ gồm: (1) sự nhận diện đặc hiệu và không đặc hiệu những kháng nguyên qua các tế bào lympho T và B, đại thực bào và đường bô thể chọn lựa, (2) khuyễn khích đại đáp ứng viêm với việc động viên những tế bào hiệu ứng đặc hiệu và không đặc hiệu bởi các cấu thành của bô thể, lymphokin, tế bào đơn nhânkin, kinin, các chất chuyển hóa của acid arachidonic và những sản phẩm của đường bào và bạch cầu ái kiềm, và (3) sự tham gia của đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào lympho trong pha tiêu diệt kháng nguyên và cuối cùng loại bỏ kháng nguyên bởi việc ăn các hạt kháng nguyên (đại thực bào, bạch cầu trung tính) hay bởi những cơ chế độc tế bào trực tiếp (đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào lympho). Trong những điều kiện bình thường, sự tiến triển có trật tự quá trình kháng của vật chủ qua các pha đó có hậu quả là đáp ứng viêm và miễn dịch nếu có điều hòa tốt sẽ che chở vật chủ chống lại kháng nguyên gây hấn. Điều sao sự trực tiếp điều hòa của bất kỳ một hệ thống nào trong sức đề kháng của vật chủ đều có thể gây tổn thương mô vật chủ và tạo nên một bệnh làm sảng rõ ràng.

**HÌNH THÀNH PHỤC HỢP MIỄN DỊCH (PHÂN ỨNG TYP III)** Việc loại trừ kháng nguyên bằng sự hình thành phức hợp miễn dịch giữa kháng nguyên và kháng thể là một cơ chế có hiệu quả cao của sự đề kháng của vật chủ. Điều sao tùy thuộc vào mức độ phức hợp miễn dịch hình thành và các đặc tính lý hóa của chúng, những phức hợp miễn dịch có thể hay không có thể gây tổn thương cho tế bào vật chủ và tế bào lạ. Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, một

số loại phức hợp kháng nguyên thể hòa tan, tuần hoàn tự do và nếu không được loại sạch bởi hệ thống liên vong, thì có thể lắng đọng trong thành mạch máu và trong những mô khác như tiêu cùi thận. Cơ chế cụ thể mà phức hợp miễn dịch gây tổn hại mô đặc biệt ở mạch máu được bàn luận chi tiết trong các chương 261 và 269.

**NHỮNG PHẢN ỨNG ĐI ỨNG VÀ PHẢN VỆ QUA TRUNG GIAN IGE (TYP I)** Đường bào và bạch cầu ái kiềm có những cảm thụ với Fc của IgE và khi IgE gắn với tế bào thực sự vũ trang cho bạch cầu ái kiềm. Việc phóng thích chất trung gian bạch cầu ái kiềm được khởi phát bởi tương tác kháng nguyên với IgE gắn trên cảm thụ Fc; những chất trung gian phóng thích chịu trách nhiệm về những thay đổi sinh lý bệnh của bệnh dị ứng (hàng 62-6). Những chất trung gian phóng thích từ đường bào có thể phân thành ba nhóm lớn tác dụng:

1. Những cái làm tăng tính thâm thành mạch và co thắt cơ trơn (histamin, SRS-A, BK-A)
  2. Những cái có tính hóa ứng động hay hoạt hóa những tế bào viêm khác (ECF-A, NCF, leucotrien B4)
  3. Những cái điều biến việc phóng thích các chất trung gian khác (BK-A, yếu tố hoạt hóa tiêu chu)
- NHỮNG PHẢN ỨNG ĐỘC TẾ BÀO CỦA KHÁNG THỂ (TYP IV)** Trong loại tổn thương miễn dịch này kháng thể cố định bô thể (gắn Cl) chống lại các tế bào hay mô bình thường hay lạ (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) gắn bô thể qua đường cũ và khởi đầu một chuỗi những sự kiện tương tự như xảy ra khi chúng được khởi phát bởi sự lắng đọng phức hợp miễn dịch dẫn đến hậu quả là dung giải tế bào hay tổn thương mô. Ví dụ về những phản ứng độc tế bào qua kháng thể typ II bao gồm hiện tượng vô hồng cầu trong phản ứng truyền máu, hội chứng Goodpasture với sự hình thành kháng thể chống màng cơ bản tiêu cùi thận và cũng có thể cả bệnh dài tháo đường ở người trẻ với sự sản xuất kháng thể chống tế bào đảo.

Bảng 62-8. Những cơ chế viêm qua miễn dịch trung gian

Típ cơ chế	Đặc điểm đáp ứng viêm	Típ bệnh lâm sàng
I. Dị ứng (do IgE)	Sản phẩm của bạch cầu ái kiềm và dương bào dẫn đến phản ứng đối tác khác	Dị ứng, phản ứng phản vệ
II. Kháng thể độc tố bào hay đặc hiệu mõ (qua trung gian IgG hay IgM)	Viêm cấp do tế bào đại thực và tăng đọng bô thê ở mõ, tiêu hay thực bào tế bào đích	Hội chứng Goodpasture, kháng thể chống hồng cầu trong phản ứng truyền máu
III. Phục hợp miễn dịch (do IgG, IgM, IgA)	Tích tụ bạch cầu trung tính đại thực bào và các cầu thành của bô thê	Viêm mạch hoại tử hệ thống lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng bệnh huyết thanh
IV. Quá mẫn cảm	Tế bào T gây tích tụ những tế bào đơn nhân như đại thực bào và tế bào T điều hòa và hiệu ứng	Lao, bệnh sarcoid, viêm khớp dạng thấp, u hạt Wegener

#### PHẢN ỨNG QUA MÃN CHẬM KINH ĐIỂN TYP IV

phản ứng viêm khởi phát bởi những bạch cầu đơn nhân và không phải chỉ bởi kháng thể đã được gọi là phản ứng mẫn cảm. Từ "chậm" đã được dùng để tượng phản ứng tế bào thử phát xuất hiện 48 đến 72 giờ sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, với quá mẫn tức khắc đáp ứng thường thấy trong vòng 12 giờ khi thử với kháng nguyên mà sự khởi phát là do phóng thích các chất trung gian của bạch cầu ái kiềm hay kháng thể đã có trước. Ví dụ, một người đã nhiễm trước vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* (TB) nay tiêm trong da protein tinh khiết của TB (PPD) như là một thử nghiệm da thì kết quả là có một vùng da phồng cứng sau 48 đến 72 giờ, chừng tỏ đã tiếp xúc trước với TB. Những sự cố tế bào thấy trong đáp ứng quá mẫn chậm có diễn tập trung quanh tế bào T, những sản phẩm hòa tan của chúng và các đại thực bào. Trong số đó chung ở hình 62-5 kháng nguyên được xử lý đại thực bào và trình diện cho tế bào T có nhiều lõi trên bề mặt chúng cảm thụ đặc hiệu với kháng nguyên. II-1 do đại thực bào tiết khuếch đại việc khởi phát tế bào T do kháng nguyên gây nên; có hành trường dòng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên và các lymphokin được tiết ra để điều động một cách không đặc hiệu những tế bào T khác và đại thực bào đến tham gia vào đáp ứng viêm. Một khi đã được điều động, các đại thực bào thường chuyển biến thành tế bào dạng biểu mô và hình thành những tế bào khổng lồ. Loại thêm nhiễm tế bào đơn nhân ấy được gọi là viêm

hạt. Ví dụ về những bệnh trong đó quá mẫn chậm giữ một vai trò chủ chốt là các loài *nhện nấm* (*Leucophaea maderae*), nhiễm trực khuẩn, *nhện màng roi lymphocytotrophic virus* ký sinh màng (*Leishmania donovani*), các phản ứng với độc tố (*nhện nấm baylini*) và những phản ứng quá mẫn với các bụi hữu cơ (*geotrichum candidum* quá mẫn). Thêm nữa quá mẫn chậm giữ một vai trò trong *nhiệt khớp dạng thấp* và trong bệnh u hạt Wegener.

**BỆNH TỰ MÃN** những bệnh tự có đặc trưng là sản xuất hoặc ra những kháng thể phản ứng với mõ vật chủ hoặc những tế bào T hiệu ứng miễn dịch hoạt động với tự bản thân mình. Bởi vì ở người đáp ứng của tế bào B cần những tế bào T cảm ứng nên đáp ứng kháng thể của tế bào B tự mẫn bao hàm một系列 luận diệu hóa miễn dịch trực tiếp của tế bào T. Những ví dụ lâm sàng có liên quan đến tự miễn dịch là sự kháng thể chống tuyến giáp trong bệnh viêm tuyến giáp và chống ADN, chống hồng cầu, chống tiểu cầu trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Giả thuyết chọn lọc đóng được Burnet đưa ra năm 1949 để giải thích hiện tượng tự miễn. Burnet cho rằng sự tiếp xúc những tế bào hình thành kháng thể với những kháng nguyên tương ứng của chúng trong thời kỳ bào thai hay thời kỳ đầu sau khi đã se dán đến việc loại trừ chúng. Như vậy trong giả thuyết này sẽ không có những dòng tự phản ứng trừ khi chúng lại trỗi dậy trong quãng đời sau này do sự biến đổi của các tế bào lympho. Con cháu của

những tế bào đặc biệt như vậy sẽ cho những kháng thể tự phản ứng với bản thân mình. Cùng với những tiến bộ của việc nghiên cứu tự miễn thì rõ ràng là việc sản sinh ra những tế bào T và B tự miễn phức tạp hơn nhiều là như người ta nghĩ ban đầu. Một số thuốc (penicillinamid, phenytoin) và yếu tố nhiễm khuẩn (virus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*) có thể gây ra sản xuất tự kháng thể đối với một cái lõi kháng nguyên của vật chủ ở những người có vẻ rất bình thường. Hơn nữa, những con chuột bình thường cũng tạo nên được tự kháng thể khi được thêm những chất hoạt hóa không đặc hiệu tế bào lympho (mitogen). Trong tất cả những trường hợp đó các tự kháng thể kết hợp với những kháng nguyên mà ở đâu cũng có như ADN, IgG (là mục tiêu của yếu tố dạng thấp thể IgM) phospholipid (cardiolipin), hồng cầu, tế bào lympho hay những cấu thành của bộ khung tế bào (vimentin, keratin). Như vậy việc sản xuất ra tự kháng thể là một đặc tính vốn có của hệ thống miễn dịch bình thường. Hệ thống miễn dịch kiểm soát cái xu hướng sản xuất tự kháng thể bằng một mạng lưới kiểm soát phản hồi bởi các tế bào T và B. Nói chung người ta thường nghĩ rằng tế bào thông thường bị ức chế ở giai đoạn biệt hóa cuối cùng bởi tế bào T ức chế, hay thiếu tế bào T cảm ứng hay cả hai. Trong tình trạng tự miễn một sự mất cân bằng giữa hai loại tế bào T có thể làm rối loạn cái mạng lưới điều hòa miễn dịch; cái đó cũng có thể được kết hợp với sự hoạt hóa của các tế bào B tự hoạt. Trong một số thí dụ, các tự kháng thể có thể được gây nên bởi đáp ứng của tế bào T hay B bình thường bị hoạt hóa bởi những sinh vật hay chất có chứa kháng nguyên, đặc biệt là những polysaccharid, phản ứng chéo với những polysaccharid tương tự trong các mô cơ thể. Như trên đã nói trong phần mô tả globulin miễn dịch, phần đặc nhất ở vùng thay đổi của phân tử globulin miễn dịch mà kháng nguyên kết hợp thì được gọi là *idiotyp* và kháng thể phản ứng đặc hiệu với vùng idiotyp ấy thì được gọi là kháng thể *chống idiotyp*. Tình đặc hiệu của các phân tử kháng thể và sự điều hòa của việc sản xuất kháng thể đã được chứng minh bằng những kháng thể của thỏ chống idiotyp người cũng có những kháng thể chống idiotyp tự thân (tự kháng idiotyp) xuất hiện trong quá trình đáp ứng miễn dịch bình thường. Ví dụ, tự kháng idiotyp chống kháng thể chống uốn ván phát triển trong quá trình miễn cảm bình thường con người

bằng á đặc tổ uốn ván và có thể ra hiệu lệnh "ngừng" cho tế bào B đang tiết kháng thể chống uốn ván. Idiotyp và tự kháng idiotyp có thể là một thành phần quan trọng của mạng lưới điều hòa miễn dịch. Cũng có thể những kháng thể chống idiotyp được thấy trong hai loại thể tự miễn: (1) rối loạn hệ thống kháng thể idiotyp-chống idiotyp sẽ dẫn đến tình trạng tăng hoạt động của tế bào B vì không sản sinh ra hiệu lệnh "ngừng" cho quá trình biệt hóa tế bào B, và (2) một số kháng thể chống cảm thụ sản xuất trong bệnh tự miễn (những kháng thể chống cảm thụ với acetylcholin trong bệnh nhược cơ nặng, kháng thể chống cảm thụ với insulin trong bệnh đái tháo đường typ I và những kháng thể chống cảm thụ với thyrotropin trong bệnh nhiễm độc tuyến giáp) cũng có thể là kháng thể chống idiotyp làm ra để chống lại cái khu vực kết hợp của kháng thể (idiotyp) trong một tự kháng thể.

Sau cùng những yếu tố gen chắc giữ một vai trò trong việc sản sinh ra bệnh tự miễn hoặc bằng cách chọn lọc sự tăng hoạt tính cổ hữu của tế bào B và xu hướng về sự hình thành tự kháng thể hoặc thông qua những yếu tố chưa rõ. Mỗi liên kết giữa những bệnh tự miễn với những vị trí gen đã biết như phức hợp pisu hợp mã chính đã tạo nên sự chú ý lớn. Bệnh nhược cơ nặng, nhiễm độc tuyến giáp và thiểu máu ác tính đều có kết hợp với sự hiểu biết của kháng nguyên di loại HLA-B<sub>8</sub> (kết I) và DR<sub>3</sub> (kết II) (chương 63) và cũng kết hợp với một số dấu ấn allotyp ở chuỗi nặng của globulin miễn dịch. Những hệ thống dấu ấn gen học như là các typ HLA và kháng nguyên allotyp chuỗi nặng globulin miễn dịch có thể có liên kết với tình trạng tự miễn bằng cách làm cho vật chủ trả nên nhạy cảm như thế nào đối với sự hoạt hóa tế bào miễn dịch chống lại bản thân. Như vậy nhiều gen và huy nhiều sự cố hoạt động để cuối cùng sản sinh ra một tình trạng tự miễn làm sảng.

**DÁNH GIÁ LÂM SÀNG CHỨC NĂNG MIỄN DỊCH**  
Việc đánh giá lâm sàng về miễn dịch đòi hỏi phải khảo sát bốn yếu tố chính của hệ thống miễn dịch tham gia vào sự đề kháng của vật chủ và bệnh sinh của bệnh tự miễn: miễn dịch đích thể (tế bào B), miễn dịch qua trung gian tế bào (tế bào T, tế bào đơn nhân), những thực bào của hệ thống liên vông (hạch cầu đa nhân, đại thực bào) và bổ thể. Những yếu tố để lâm sàng đòi hỏi một sự đánh giá miễn dịch tái diễn, những yếu tố gây nhiễm bất

thường và một số hội chứng tự miễn. Thể loại hội chứng lâm sàng cần đánh giá có thể cung cấp những thông tin về những thiếu sót miễn dịch có thể có thiếu sót về miễn dịch tế bào thường là hậu quả của nhiễm virus, khuẩn hay nấm. Một thí dụ cực tả của thiếu năng trong miễn dịch qua trung gian tế bào là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (xem chương 257). Hậu quả của những tình trạng thiếu năng kháng thể là những thể nhiễm khuẩn tái phát, thường bởi những vi sinh như là *Streptococcus pneumoniae* và *Hemophilus influenzae* (chương 256). Những rối loạn của chức năng thực bào thường được biểu lộ bởi những nhiễm khuẩn da tái diễn, thường do *Staphylococcus aureus* (chương 56). Cuối cùng những giảm sút về các cầu thành ban đầu của bộ thể thường có kết hợp với hiện tượng tự miễn, và

những giảm sút về các cầu thành cuối của bộ thể có liên quan đến những tình trạng nhiễm khuẩn *Neisseria* tái phát (bảng 62-7). Bảng 62-8 tóm tắt những thử nghiệm hàng loạt ban đầu có ích để đánh giá chức năng miễn dịch. Để đánh giá miễn dịch do kháng thể việc định lượng mức độ globulin miễn dịch toàn phần trong huyết thanh, việc đo hiệu giá những kháng thể đặc hiệu đối với một số kháng nguyên hay dùng (như vôi á đặc tố uốn ván) và việc xác định hiệu giá ngưng kết tố hồng cầu đồng loại sẽ cho những thông tin cần thiết để đề ra một phương thức điều trị thích hợp. Trong một số trường hợp giảm gammaglobulin huyết, việc định lượng các dấu ấn của tế bào B và những thử nghiệm chức năng in vitro của chúng cũng dùng được.

Bảng 62-7 Những hội chứng lâm sàng có kết hợp với giảm bổ thể

Giảm protein	Hội chứng lâm sàng*
C11	Viêm thận cầu thận và bệnh da đốm bẩm sinh (poikiloderma)
C1r	Viêm thận cầu thận, lupus ban đỏ hệ thống (SLE)
C1s	Hội chứng giống như lupus ban đỏ hệ thống
C1 INH	Bệnh phù mạch dì truyền (angioedema), SLE
C4	SLE, Hội chứng Sjogren
C2	SLE, lupus dạng đĩa, viêm da cơ, giảm gammaglobulin huyết thông thường, bệnh Hodgkin, viêm thận - cầu thận
C3	Viêm thận - cầu thận, SLE, nhiễm Neisseria
C5	Nhiễm Neisseria
C6	Nhiễm Neisseria
C7	SLE, viêm khớp dạng thấp, hiện tượng Reynaud, viêm mạch nhiễm Neisseria
C8	SLE, nhiễm Neisseria
C9	Nhiễm Neisseria

\* SLE: lupus ban đỏ hệ thống RA: viêm khớp dạng thấp

Nguồn gốc: được phép lấy từ S. Rudolf, trong WN Kelly và các (xk)

Để xác định miễn dịch qua trung gian tế bào, việc đếm tổng số tế bào lympho kết hợp với một loạt thử nghiệm da thách thức đúng chỗ sẽ cho một chỉ dẫn có ích về đáp ứng của tế bào T và đại thực bào với kháng nguyên *in vivo*.

Mất ứng là khi mất đáp ứng quá mẫn chậm thích ứng và có thể là mất ứng chung với thiểu đáp ứng của tế bào T với nhiều loại kháng nguyên hay mẫn

ứng đặc hiệu với thiểu đáp ứng tế bào T với một loại kháng nguyên. Ví dụ khi tiêm vào trong da một bộ thử nghiệm da gồm Candida, histoplasmin, trichophytin và *Mycobacterium tuberculosi* thì đa số người lớn bình thường đáp ứng với một trong bốn kháng nguyên ấy. Nếu không có đáp ứng trong hai lần làm khác nhau thì người đó được gọi là mất ứng. Nguyên nhân của mất ứng thay đổi tùy theo bệnh. Mất ứng toàn thân xảy ra trong nhiễm nấm và nhiễm

bao trùm diễn và trong bệnh sarcoid. Một thí dụ về mất ứng đặc hiệu là không có đáp ứng của tế bào T đối với kháng nguyên *candida* trong nhiễm candida niêm mạc da.

Dinh lượng tế bào T toàn phần và những dưới lớp T<sub>4</sub> và T<sub>8</sub> cũng rất có ích trong lâm sàng. Song những thay đổi của tỷ số T<sub>8</sub>/T<sub>8</sub> gặp trong nhiều trường hợp lâm sàng và không đặc hiệu.

#### Bảng 82-8. Những thử nghiệm hàng loạt ban đầu về chức năng miễn dịch

##### Miễn dịch dịch thể

Dinh lượng đậm độ globulin miễn dịch IgG, IgM, IgA, IgE.

Những xét nghiệm về sự hình thành kháng thể đặc hiệu (chống á độc tố uốn ván)

Hiệu ứng động ngừng kết tinh hồng cầu (chống A, chống B); do đáp ứng IgM

##### Miễn dịch trung gian tế bào

Đếm và làm công thức bạch cầu máu: đếm lympho bào toàn phần

Thử nghiệm da về đáp ứng quá mẫn cảm: do đáp ứng tế bào T đặc hiệu và đại thực bào

##### Thực bào

Đếm và làm công thức máu: tính số lượng bạch cầu trung tính toàn phần

Thử nghiệm màu xanh nitroetrazolium (NBT), sản xuất superoxit, do chức năng chuyển hóa

Hóa ứng động: dò tính di động tế bào

Dinh lượng khả năng diệt vi khuẩn bên trong tế bào

##### Bổ thể

Bổ thể dung huyết toàn phần (CH50): xác định hoạt động bổ thể

Thử nghiệm những cấu thành riêng của bổ thể: xác định những thiếu hụt cấu thành của bổ thể

Nguồn: trích từ AJ Abramson. Những bệnh thiểu năng miễn dịch trong miễn dịch học cơ bản và lâm sàng XB lần thứ 5.DP Sites và Los Alton, Lange Medical 1984.

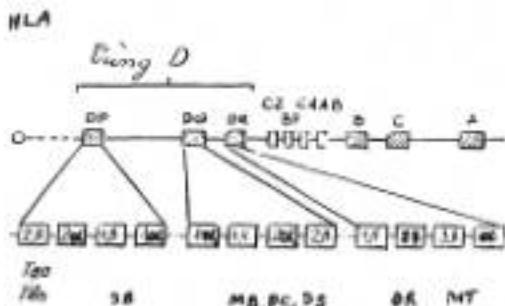
Trong một số hoàn cảnh như đánh giá người nhận ghép đáp ứng với kháng nguyên người cho ra sao thì có thể dùng việc ước lượng sự hoạt hóa tế bào lympho bằng cách xác định lượng thiamin H<sub>3</sub> thâm nhập vào trong ADN của tế bào lympho khi đáp ứng với kháng nguyên người cho và với mitogen.

Về đánh giá bệnh nhân có bị nhiễm khuẩn da tái diễn như trong hội chứng Job và trong bệnh u hạt mạn tính thì cần định lượng số bạch cầu trung tính và thử chức năng của chúng. Những thử nghiệm chức năng bạch cầu trung tính bao gồm thử nghiệm xanh nitroetrazolium, sản sinh superoxit, hóa ứng động và định lượng khả năng diệt vi khuẩn của bạch cầu trung tính. (chương 56).

Về xác định bổ thể tan huyết toàn phần (CH50) là do khả năng một mẫu huyết thanh gây tan máu huyết 50% một hỗn dịch hồng cầu cừu chuẩn đã được gắn kháng thể thử chống hồng cầu cừu. Phần ứng đó cần toàn bộ trình tự phản ứng bổ thể kinh điển. Đối với hoạt hóa theo đường cũ (C1, C4, C2) hay trình tự cuối (C5 đến C9) thì việc định lượng CH50 là một thử nghiệm tin được đối với các thiếu năng động hợp tử. Dẫu sao một CH50 bình thường không loại trừ những thiếu năng động hợp tử một phần của những cấu thành bổ thể đường cũ. Khi mức CH50 dưới bình thường thì cần phải đo từng cấu thành (thường bằng thử nghiệm phóng xạ) để xác định những tình trạng thiếu năng động đặc hiệu một cấu thành.

## 63. PHỨC HỢP GEN PHÙ HỢP MÔ CHỦ YẾU

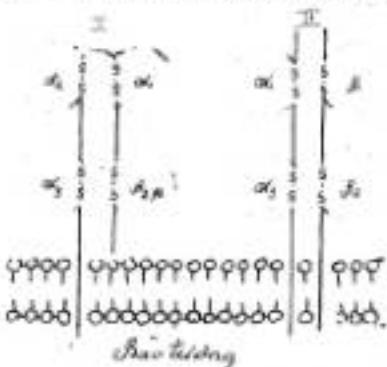
Những khác biệt kháng nguyên bên trong thành viên của một loài được gọi là *kháng nguyên đồng loài* (alloantigen), và khi chúng giữ một vai trò quyết định trong việc phân loại những mảnh ghép mô đồng loài thì chúng được gọi là những *kháng nguyên phù hợp mỏ*. Quá trình tiến hóa đã giữ lại một vùng liên kết chặt chẽ các gen phù hợp mỏ mà sản phẩm của chúng được trưng trên bề mặt tế bào và tạo nên một hàng rào mạnh mẽ đối với ghép đồng loài. Những từ *kháng nguyên chủ yếu phù hợp và phức hợp gen chủ yếu phù hợp mỏ* (Major histocompatibility complex - MHC) là nói đến những sản phẩm của gen và những gen thuộc vùng nhiễm



Hình 63-1 Biểu đồ 示意图 of the HLA-D region. It shows three genes: DP, DQ, and DR, each with two exons (E) and one intron (I). A bracket labeled "Vùng D" (Region D) covers all three genes. Below the genes, a bracket labeled "Igα/Igβ" covers the first exon of DP, DQ, and DR. Below Igα/Igβ, there are four groups: DR, DQ, DRw, DRw253; Igβ, DR, DRw52, DRw253; DR, DRw52, DRw253; and Igβ, DR, DRw52, DRw253.

sắc thể Ig. Còn nhiều kháng nguyên thử yếu phù hợp mõi được mã hóa trong suốt bộ gen chúng biểu lộ những khác biệt di truyền đồng loại trên các phân tử và được dùng trong nhiều chức năng khác nhau. Những cấu trúc có mang kháng nguyên MHC giữ một vai trò lớn trong miễn dịch và trong việc tự nhận biết khi biến đổi tế bào và mõi. Phần lớn những bằng chứng về sự kiểm soát của MHC đối với đáp ứng miễn dịch là từ những công trình trên mô hình động vật trong đó các gen đáp ứng miễn dịch đã được sắp xếp bên trong MHC của chuột nhà (H<sub>2</sub>), chuột cống (RTT) và chuột lang (GPIA). Ở người MHC được gọi là HLA. Mỗi chủ của HLA có nghĩa khác nhau và theo sự thỏa thuận quốc tế thì HLA là chủ ngôn đối với MHC của người.

Có thể có nhiều cách khái quát hóa về MHC. Đầu tiên là có ba lớp sản phẩm gen được mã hóa trong một vùng hẹp của MHC (< 2cM - centimorgan). Những phân tử lớp I có hầu hết trên các bề mặt tế bào gồm chuỗi da peptid một nặng, một nhẹ và là sản phẩm của ba vị trí sao lặp: HLA-A, HLA-B và HLA-C. Những phân tử lớp II hạn chế biểu hiện ở tế bào lympho B, một số tế bào đơn nhân và tế bào lympho T hoạt hóa, bao gồm hai chuỗi polipeptid ( $\alpha$  và  $\beta$ ) có chiều dài không bằng nhau và là sản phẩm của nhiều gen liên kết chặt chẽ, gọi chung cả là vùng GLA-D. Các phân tử lớp III là các cấu thành C4, C2 và Bf của bô thể. Thứ hai là các phân tử lớp I và lớp II hoặc hình thành những phức hợp với những kháng nguyên hữu danh hoặc những kháng nguyên phù hợp mõi và kháng nguyên hữu danh cũng được nhận diện bởi các tế bào lympho T có những cảm thụ thích ứng với kháng nguyên. Quá trình phân biệt cái tự thân với cái lạ trong pha khởi phát và

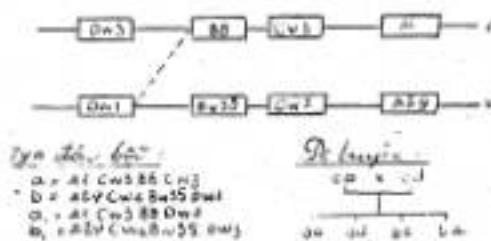


Hình 63-2 Biểu diễn sơ giản các phân tử lớp I và lớp II trên bề mặt tế bào phân tử lớp I bao gồm hai chuỗi da peptid. Chuỗi nặng 44.000 dalton nằm chia qua mảng bảo trọng. Phân ngoài của nó gồm có ba linh tự ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) hình thành bởi liên kết 2 sulfua. Chuỗi nhẹ beta 2 microglobulin ( $\beta_2\mu$ ) (H, 500 dalton) mã bởi nhiễm sắc thể 15 được nối không đồng hóa mõi với chuỗi nặng. Sự tương tự giống nhau về trình tự acid amin giữa các phân tử lớp I là 80 đến 85%, giàn xuống 50% hay hơn ở các phân  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$  là những chỗ rất có khả năng là biểu diễn những chỗ của linh da động di chuyển. Các phân tử lớp II gồm 2 chuỗi da peptid kết hợp không đồng hóa mõi, chuỗi  $\alpha$  34.000 dalton và chuỗi  $\beta$  29.000 dalton. Mỗi chuỗi có 2 lãnh vực hình thành bởi cầu nối 2 S. (trích từ CB Carpenter và EL Milford, ghép thận: Miễn dịch sinh học trong thận, B. Brenner, F Rector (th) Saunders New York 1985)

hiệu ứng của đáp ứng miễn dịch đã được hướng dẫn mặt thiết bởi các phân tử lớp I và II. **Thứ ba**, những tương tác hạn chế tế bào với tế bào có định líu tội các lympho T ức chế chưa được xác định rõ ràng ở người, nhưng những gen HLA là quan trọng đối với một số hoạt động ức chế. **Thứ tư**, những gen cho các hệ thống enzym bê ngoài không có liên quan đến miễn dịch cũng khu trú ở trong vùng của MHC, như các gen quan trọng trong sự sinh trưởng và phát triển của bộ xương. Những vị trí đã biết của vùng HLA trên cảnh ngắn của nhiễm sắc thể số 6 được minh họa trong hình 63-1.

**NHỮNG VỊ TRÍ CỦA HỆ THỐNG HLA** Những kháng nguyên lớp I Các kháng nguyên HLA lớp I được xác định bằng huyết thanh trong huyết thanh người chủ yếu lấy từ những người dân bà mang thai nhiều lần, và ở mức độ có hạn bởi những kháng thể đơn clo. Chúng có mặt ở các dặm độ khác nhau tại phần lớn các mô trong cơ thể, bao gồm cả tế bào B, tế bào T, tiểu cầu nhưng không có ở những hồng cầu trưởng thành. Số lượng những nét riêng biệt xác định bằng huyết thanh rất lớn và hệ thống HLA là hệ thống gen học đa dạng nhất được biết ở con người. Ba vị trí được xác định rõ ràng đã được công nhận bên trong phức hợp HLA cho lớp I, được xác định bằng huyết thanh là những kháng nguyên HLA. Mỗi kháng nguyên lớp I bao gồm một tiểu đơn vị microglobulin beta2 11.500 dalton và một chuỗi nặng 44.000 dalton, chuỗi sau này mang đặc tính kháng nguyên (hình 63-2). Có tới 70 tinh đặc trưng A và B được xác định rõ và 8 tinh đặc trưng vị trí. Các kháng nguyên của phức hợp phù hợp mõi chủ yếu được HLA nhưng cũng có thể bô nếu mạch đã rõ ràng. Những kháng nguyên do tổ chức y tế thế giới (WHO) mới đề nghị đưa ra thêm vào sau tên của vị trí. Những kháng nguyên HLA của các dân tộc châu Phi, châu Á và châu Đại Dương cho đến nay chưa được xác định tốt mặc dù chúng bao gồm một số những kháng nguyên hay thấy ở tổ tiên dân tộc Thy Âu. Sự phân bố các kháng nguyên HLA rất khác biệt giữa một số nhóm dân tộc và có thể được dùng như những dấu ấn nhân chủng học trong nghiên cứu các hình thái di dân và bệnh tật.

Bởi các nhiễm sắc thể cặp đôi nên mỗi cá thể có sáu kháng nguyên HLA-A, HLA-B và HLA-C xác định bằng huyết thanh, ba cái từ mỗi bố mẹ. Mỗi một bố trong cặp hợp nhiễm sắc thể ấy được gọi là



Hình 63-3. Vùng HLA, nhiễm sắc thể 6; di truyền tệp đơn bộ của HLA mỗi đoạn nhiễm sắc thể của các gen liên kết được gọi là một tệp đơn bộ và mỗi cá thể di truyền một tệp đơn bộ của một bố mẹ. Những kháng nguyên A, B, C và D của các đơn bộ a và b được thấy trong cái cá thể già đình ấy theo thứ tự trên nhiễm sắc thể của giàn bố và ngay bên dưới là cách viết chung trong bài. Nếu có thể ab lối một người cái, con cái sẽ chỉ có 1 tệp mà thôi, trong phạm vi liên quan đến HLA chính thường (gạch chấm) có xảy ra tái tổ hợp trong dòng mầm (giản phân) của một bố mẹ, kết quả là có một đơn bộ thay đổi tần số còn tái tổ hợp là thước đo khoảng cách bão đồ (1 phần trăm tái tổ hợp = 1 cM; xem hình 63-1) (trích từ CB Carpenter, thận quốc tế H: 283, 1978).

một tệp đơn bộ và theo quy luật di truyền Mendel đơn giản thì một phân tử con cái có đơn bộ y như nhau, một nửa có chia sẻ cùng một đơn bộ và một phân tử còn lại là hoàn toàn không phù hợp (hình 63-3). Bằng chứng về vai trò chủ yếu của phức hợp gen đó trong đáp ứng ghép là ở sự việc những phối hợp xác định đơn bộ giữa người cho và người nhận đã cho những kết quả rất tốt trong ghép thận, vào khoảng 85 đến 90% giữ được mảnh ghép kéo dài (xem chương 22).

**Những kháng nguyên lớp II** Vùng HLA-D nằm kế bên khu vực lớp I trên cảnh ngắn của nhiễm sắc thể 6 (hình 63-1). Vùng ấy mã cho một loạt những phân tử lớp II, mỗi cái gồm một chuỗi  $\alpha$  29.000 dalton và một chuỗi  $\beta$  34.000 dalton (Hình 63-2). Tinh không phù hợp đối với vùng này đặc biệt khi liên quan đến kháng nguyên DR, sẽ quyết định đáp ứng sinh triển tế bào lympho in vitro khi thử với đơn bộ không phù hợp sự đáp ứng tế bào lympho trộn đó được đánh giá bằng mức độ sinh triển trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào lympho hỗn hợp (MCL-mixed lymphocyte culture) và dương tính ngay khi

có phù hợp về kháng nguyên HLA-A, HLA-B và HLA-C (hình 63-3). Các kháng nguyên HLA-D được xác định bằng những tế bào lympho chuẩn dùng làm kích thích mà đồng hợp tử về HLA-D và đã bị bài hoặt bởi chiếu tia X hay bởi mitomycin C, điều này cót làm cho phản ứng chỉ có một chiều. Có tất cả 19 kháng nguyên như vậy (HLA-Dwl-19) được xác định bằng định тип với tế bào đồng hợp tử.

Những cố gắng xác định HLA-D bằng huyết thanh bước đầu đã phát hiện ra một loạt những kháng nguyên có liên quan đến D (DR) biểu lộ trên các phân tử lớp II của tế bào lympho II, tế bào đơn nhân và T hoạt hóa. Nhiều hệ thống kháng nguyên có liên quan mật thiết khác cũng đã được sớm phát hiện và được gắn cho những tên địa phương khác nhau (MB, MT, DC, SB) nay đã được xác lập tinh đồng nhất riêng cho các bộ phân tử lớp II và như gen cho các chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  tương ứng của chúng cũng đã được phân lập và xác định trình tự. Bản đồ gen lớp II trong hình 63-1 mô tả số lượng tối thiểu các gen và các bộ phân tử. Mặc dù một phân tử lớp II có thể gồm một DR $\alpha$  từ đơn bộ của một bố mẹ và DR $\beta$  từ một bố mẹ kia (bố của chéo chuỗi) nhưng khả năng kết hợp  $\alpha$  và  $\beta$  bên ngoài mỗi bộ DP, DQ, DR rất hiếm nếu không phải là không bao giờ xảy ra. Những phân tử DR, và trong chừng mức nào đó DQ, cung cấp các kích thích cho phản ứng sơ cấp MLR. Phản ứng MLR thứ cấp được gọi là thử nghiệm tế bào lympho đã mẫn cảm xảy ra nhanh chóng trong khoảng 24 đến 36 giờ chứ không phải 6 đến 7 ngày. Những kháng nguyên di gen DP được phát hiện từ khả năng của chúng cung cấp kích thích cho ILT, mặc dù chúng không ghi được MLR sơ cấp trong khi tế bào lympho B và T hoạt hóa biểu lộ cả ba bộ phân tử lớp II thì kháng nguyên DQ không được biểu lộ ở 60 đến 90% các tế bào tế bào đơn nhân dù hầu như tất cả chúng đều DR và DP đồng тип.

**Giai đoạn phân tử:** Thêm vào cái kháng nguyên "riêng" được xác định bởi kháng huyết thanh đồng loại di тип thì mỗi chuỗi da peptide các phân tử lớp I và II mang nhiều vị trí da hành. Trong thử nghiệm gây dung giải tế bào qua lympho (CML-cell mediated lympholysis) tính đặc hiệu của tế bào T diệt (Tc) xuất hiện trong quá trình các sự cố sinh triển ở MLR, được xác định bởi các thử nghiệm trên những tế bào đích từ người cho khác không phải là những người cho chất kích thích MLR. Hệ thống không

xác định bởi phương pháp đó cho thấy một mối liên quan mật thiết nhưng không hoàn hảo với những kháng nguyên từ lớp I. Khi tạo clon những tế bào T đặc dã cho thấy sự hiện diện của trạng thái muôn màu muôn vẻ các nhóm quyết định dịch da hành trên các phân tử HLA, một số được nhận ra bởi kháng huyết thanh đồng loại di тип hay những kháng thể đơn clon thu được từ quá trình mẫn cảm chuột nhắt với tế bào người. Có thể dùng một số những chất thử kỹ để nhận ra những nhóm quyết định riêng của HLA, trong khi một số khác được hướng về những nhóm quyết định mang tính chất "chung" hơn (đôi khi còn được gọi là siêu típ-supertypic). Một hệ thống những kháng nguyên HLA-B chung như vậy có hai alien, Bw4 và Bw6. Phân lớn các kháng nguyên HLA-B riêng được liên kết hoặc với Bw4 hoặc với Bw6. Nhiều hệ thống khác được hạn chế ở những đơn vị dưới bộ của các nhóm kháng nguyên HLA. Ví dụ những chuỗi nặng mang HLA-B có mang thêm những vị trí chung với B7, B27, Bw22, và Bw40 hay với B5, B15, B18 và Bw35. Cũng có những típ khác cùng chia sẻ các nhóm quyết định kháng nguyên như là ví dụ về một kháng thể đơn clon phản ứng với một vị trí chia sẻ giữa những chuỗi nặng HLA-A và HLA-B.

Trình tự acid amin và bản đồ peptide của nhiều phân tử HLA cho thấy rằng những vùng cực kỳ thay đổi của lớp I cum laj ở lãnh vực  $\alpha_1$  giáp với phần  $\alpha_2$  (hình 63-2). Tính thay đổi trong các trình tự những phân tử lớp II khác nhau từ vị trí này sang vị trí khác. Đặc biệt là lãnh vực  $\alpha_3$  lớp I,  $\alpha_2$  và  $\beta_2$  lớp II và những mảnh của phân tử bề mặt tế bào T8 (Leu2), những mảnh có chức năng trong tương tác tế bào T (xem chương 42) tất cả chúng đều có trình tự acid amin tương tự như những vùng bằng định của globulin miễn dịch. Những phát hiện đó gợi ý về một quá trình hình thành trong tiến hóa bền trong một họ gen, những sản phẩm có chức năng nhận diện miễn dịch. Khi khảo sát bộ gen ADN cho HLA, thi đã thấy những nối tiếp điện hình exon-intron của ADN đối với lớp I, lớp II, các exon đã được nhận biết đối với các peptide tiêu lệnh (5'), mỗi cái của các (lãnh vực domain), là một mảnh truyền mang ký nước và một mảnh trong bào tương (3'). Đã có được những ADNc thăm dò đối với phần lớn các chuỗi HLA và kỹ thuật tiêu bằng enzym đã được dùng để nghiên cứu những hình mẫu của những tính đa dạng hạn chế trong chiều dài của mảnh

(RFLP-restriction fragment length polymorphisms), nhiều hình mẫu tương quan với hình mẫu lớp II xác định bằng huyết thanh và bằng MLR. Đầu sso có đến 20 đến 30 gen lớp I gây khó khăn cho việc đánh giá tính đa dạng bằng RFLP. Nhiều trong những gen này không biểu lộ (g en giả) trong khi một số có thể là những vị trí lớp I thêm vào mà chỉ được biểu lộ trên những tế bào T hoạt hóa, và không có chức năng rõ ràng. Việc phát triển những thăm dò đặc hiệu đối với các vị trí HLA-A hay HLA-B sẽ giúp giải quyết tình trạng phức tạp ấy.

**Bổ thể (lớp III)** Những gen cấu trúc của ba cấu thành của bổ thể C4, C2 và Bf có mặt trong vùng HLA-B-D (hình 63-1). Có hai vị trí cho C4, một cho C4A và C4B mà trước đây đã được coi như tương ứng với các kháng nguyên hồng cầu Rodgers và Chido. Sự thật là các kháng nguyên đó là các phân tử C4 trong huyết tương hấp phụ lên hồng cầu. Những cấu thành khác của bổ thể không liên kết mật thiết với HLA. Không thấy có bài chéo giữa các vị trí C2, Bf và C4. Chúng đều được mã hóa trong một mảnh dài 100 kilobazô giữa HLA-B và HLA-DR. Có hai allele của C2, bốn của Bf, bảy của C4A và ba của C4B cộng với khoảng trống cho mỗi lâm chứng trở nên có ích trong nghiên cứu gen học. Đầu đơn bội mở rộng thông thường nhất thấy ở dân chúng có tổ tiên Tây Âu được trình bày trong bảng 63-1. Không có phản ứng khi làm MLR giữa những người không liên quan đã được thử đối với các đơn bội mở rộng ấy trong khi phản ứng huy động ra nếu những cá thể không liên quan chỉ được thử đối với HLA-DR và HLA-DQ. Những đơn bội mở rộng y hệt nhau ấy có thể đã được bảo tồn từ một tổ tiên chung.

**Những gen khác của nhiễm sắc thể số 6** Giảm thiểu men steroid 21-hydroxylaza, một tình trạng tự thân lặn, thấy trong hội chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh (chương 325 và 333). Gen của men đó khu trú ở vùng HLA-B-D. Gen 21-hydroxylaza nằm kế bên C4A, bị hủy bỏ ở những cá thể bị tổn thương cùng với C4A (C4AQO) và vị trí gen HLA-B-D có thể bị thay đổi để đổi B13 thành Bwt7 hiếm, chỉ thấy trong những thể đơn bội bị mắc bệnh. Một biến thể của giảm thiểu 21-hydroxylaza xuất hiện muộn cũng liên kết với HLA, trong khi tăng sản thượng thận bẩm sinh sắc tố sắt mô tu phổi, một bệnh nhiễm sắc thể tự thân lặn cũng có liên kết với HLA như những nghiên cứu ở nhiều già đình

cho thấy (xem chương 310). Mặc dù có thể bệnh sinh của bệnh đó chưa được rõ nhưng gen điều tiết việc hấp thu sắt ở ống tiêu hóa cũng nằm gần HLA (hình 63-2).

**Bảng 63-1. Những đơn bội HLA mở rộng thông thường**

HLA-B	HLA-D	RBF	C2	C4A	C4B
8	3	S	C	QO	1
7	2	S	C	3	1
57	7	S	C	6	1
44	7	F	C	3	1

**Những gen đáp ứng miễn dịch** Bằng những nghiên cứu về đáp ứng *in vitro* đối với các kháng nguyên polypeptid tổng hợp, hemocyanin của keyhole limpet, collagen và á đốt tảo uốn ván, đã xác định rằng HLA-D là tương tự như vùng H2I ở chuột nhà. Việc trình diện những mảnh kháng nguyên trên bề mặt đại thực bào và những tế bào khác có mang các phân tử lớp II, đòi hỏi một sự cung nhận diện phức hợp lớp II kháng nguyên, bởi tế bào lympho T có mang những cảm thụ thích hợp (xem chương 62). Điểm then chốt của giả thuyết "tự thân + X" hay "tự thân bị biến đổi" là ở chỗ trong đáp ứng miễn dịch phụ thuộc T, sự trợ giúp từ tế bào T đang trợ cùm ứng (TH) chỉ xảy ra nếu nhóm quyết định thích hợp lớp II được tổng hợp. Những gen cho cái sau này là gen Ir. Cũng bởi vì những nhóm quyết định đồng loại di gen lớp II được nhận ra như đã thay đổi, nên đáp ứng MLR đồng loài di gen là một mô hình cho hệ thống miễn dịch trong đó không cần thiết phải cho thêm vào kháng nguyên hữu danh bổ sung nữa (hình 63-4). Những giai đoạn hiệu ứng của miễn dịch yêu cầu nhận biết kháng nguyên hữu danh cùng với cấu trúc của bản thân. Cấu trúc tự thân này ở người cũng như ở chuột, là những phân tử mang các kháng nguyên phù hợp mở lớp I. Những dòng tế bào người bị nhiễm virus cúm chỉ bị dung giải bởi những tế bào lympho T độc (Te) khi các tế bào tấn công và tế bào đích cùng chia sẻ kháng nguyên HLA-A hay HLA-B. Một lần nữa, phản ứng MLR lại cung cấp một mô hình cho việc phát triển những tế bào lympho T độc hạn chế ở lớp I (hình 63-4). Khi những tế bào đã mãn cảm sinh sôi nở và clon hóa thì có thể phân thành một dàn rãnh những hạn chế đối với các biểu vị và phân tử lớp I và lớp II khác nhau. Ở mức tế bào trình diện kháng nguyên, ví dụ một clon TH

não đó nhận biết một mảnh kháng nguyên đồng thời với một vị trí đặc hiệu trên một phân tử lớp II qua cảm thụ của nó (T<sub>H</sub>). Những cấu thành hạn chế đối với một số kháng nguyên vi khuẩn là các alien DR hay DW. Sự triệt bỏ những đáp ứng miễn dịch (tức là tình trạng đáp ứng giảm) đối với phản ứng huyết tủy tùng, kháng nguyên liên cầu trùng, kháng nguyên sán máng liên kết với HLA như là một đặc tính trội, gợi ý cho thấy là có tổn hại những gen mã hóa miễn dịch (Is). Người ta cũng đã chứng minh được những liên cầu alien đặc hiệu với đáp ứng miễn dịch (tức kháng nguyên có ambrozi Ra5 với DR2 và chất collagen với DR4).

**Những liên kết với bệnh tật** Nếu phức hợp phù hợp mô chủ yếu được sử dụng như là một chức năng sinh học tự nhiên tối hạn, thì việc đó có thể như thế nào? Một giả thuyết cho rằng nó giữ một vai trò trong tình cảnh giác miễn dịch chống lại

Bảng 63-2. Sự liên kết những sai sót gen với HLA

	Khu trú ở gen	Danh sách thường
Thiếu hụt C2	HLA-B-D	Aw25, B18, BfS, DR2
Thiếu hụt 21-OH	HLA-B-D	A3, Bw47, BfF, DR7
Thiếu hụt 21-OH (xảy ra muộn)	HLA-B-D,	B14, BfS, DR1
Bệnh mô nhiễm sắc tố sát tự phát	HLA-A	A3, B14
Bệnh Paget	HLA-A-D	
Thất điều tiết sống tiêu não	HLA-A-D	
Bệnh Hodgkin	HLA-A-D	

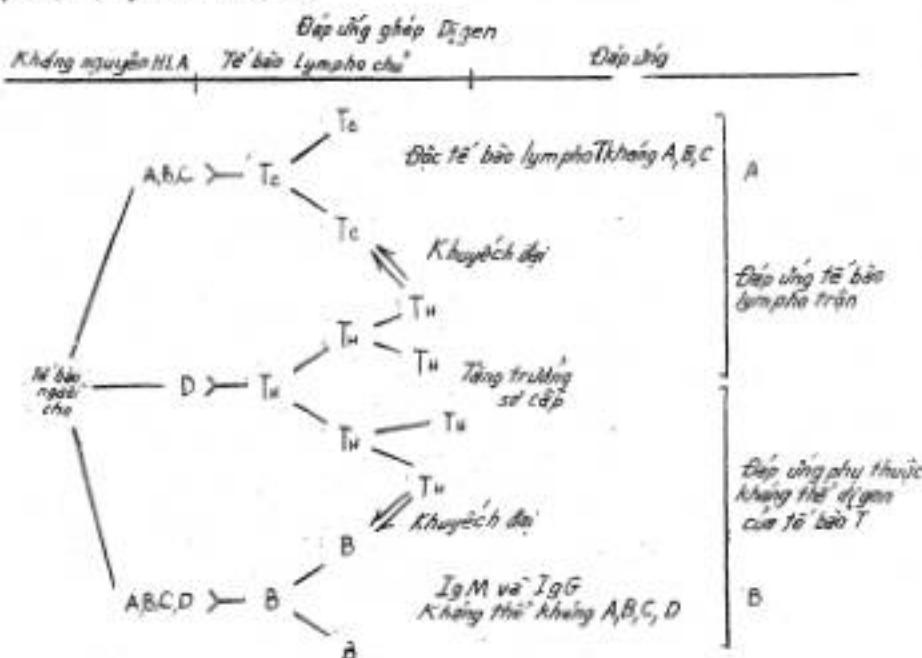
Chứng cỏ gián tiếp cho vai trò của phức hợp HLA trong miễn dịch sinh học là từ việc tìm ra một số quá trình bệnh lý có kết hợp thực sự với một số kháng nguyên HLA trong quần thể. Việc tìm ra những kết hợp như vậy đã được kích thích bởi sự phát hiện ra gen đáp ứng miễn dịch có liên kết với phức hợp H2 ở chuột nhà. Bảng 63-3 tóm tắt những kết hợp có ý nghĩa nhất HLA với bệnh tật.

Nổi bật nhất là sự tăng tần suất HLA-B27 ở một số bệnh khớp, đặc biệt trong viêm đốt sống cung khớp, một hoàn cảnh có xu hướng già dinh rất mạnh. Có B27 ở khoảng 7% dân chúng có tổ tiên Tây Âu, thế mà nó xuất hiện từ 80 đến 90% những bệnh nhân có viêm đốt sống cung khớp. Nếu coi như là một rủi ro tương đối thì kháng nguyên B27 tạo nên một khả năng dễ bị bệnh viêm đốt sống cung khớp

nhưng tế bào ác tính phát triển trong suốt cuộc sống của cá thể. Hệ thống cũng có thể giữ một vai trò quan trọng trong chữa đẻ vì phù hợp mô bao giờ cũng có giữa mẹ và thai. Mức độ cao của tình đa dạng cũng có thể đảm bảo cho sự tồn sinh của loài trong mối liên quan với những số lượng lớn các yếu tố vi khuẩn có mặt trong môi trường. Tình trạng tự động nạp xảy ra khi có phản ứng chéo với các yếu tố vi sinh, có thể gây nên tình trạng cảm cao mà kết quả là nhiễm khuẩn gây tử vong, trong khi tình đa dạng của hệ thống HLA bảo đảm những phản ứng của quần thể nhận biết những nhân tố tấn công như là virus và khôi phục đáp ứng thích ứng. Nên tất cả những giả thuyết ấy có liên quan đến giá trị tồn vong của hệ thống dưới những áp lực tiến hóa chọn lọc, và đều có ít nhiều bằng chứng cho mỗi giả thuyết.

87 lần hơn là trong dân chúng chung. Cũng tương tự như vậy, viêm màng màng não trước cấp tính, hội chứng Reiter và viêm khớp phản ứng đối với ít nhất ba loại vi khuẩn (*Yersinia*, *Salmonella* và *Escherichia coli*) có mức độ kết hợp cao với B27. Trong khi thế thường thường của viêm khớp dạng thấp người trẻ (JRA - juvenile rheumatoid arthritis) cũng có kết hợp tương tự với B27 thì thế hiếm gặp của JRA có viêm màng màng liên kết với DR5. Tỷ lệ tần suất B27 ở viêm khớp vẩy nến cũng có ý nghĩa với thế bệnh trung tâm, trong khi Bw67 thì kết hợp với cả typ trung tâm và ngoại vi. Bệnh vẩy nến kết hợp với Cw6. Bệnh nhân viêm khớp thoái hóa hay bệnh gút thì không thấy thay đổi gì về tần suất kháng nguyên.

**Hình 63-4.** Sơ đồ về những vai trò tương đối của các kháng nguyên HLA-A, HLA-B, HLA-C và HLA-D trong khởi phát đáp ứng miễn dịch dị ứng và trong sự phát triển các tế bào hiệu ứng và các kháng thể. Hai lớp chính tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên: Tc, tiền thân của tế bào "độc" độc tế bào, và TH, những tế bào trợ giúp để khuếch đại đáp ứng độc tế bào. TH cũng cung cấp sự giúp đỡ cho tế bào lympho B để sản xuất một đáp ứng IgG đầy đủ trưởng thành. Chú ý là Tc thường nhận diện kháng nguyên lớp I trong khi hiệu lệnh cho TH chủ yếu là do HLA-D mà có liên kết mật thiết với kháng nguyên lớp I (Trích từ CB Carpenter, Thân quốc số 14, 283, 1978).



Phản ứng kháng thể đối với các kháng nguyên vùng HLA-D, ví dụ bệnh lý đường ruột nhạy cảm với gluten (bệnh là chảy máu, bệnh spru không phải nhiệt đới) ở trẻ con và người lớn có kết hợp với DR3 (khả năng dễ bị = 21) tỷ lệ phản ứng hiện nay những bệnh nhân như vậy có những kháng nguyên ly thay đổi từ 63 đến 96% so sánh với 22 đến 27% ở người đối chứng. Cũng kháng nguyên ly thấy có tần số cao ở những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính tích cực và ở bệnh nhân viêm da dạng herpes mà cũng có cả ở bệnh đường ruột nhạy cảm với gluten. Bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin xảy ra người trẻ (týp I) có kết hợp với DR4 và DR3, nhưng không với DR2. Bệnh đái tháo đường xảy ra muộn không có kết hợp với DR2. Cũng thấy một alen hiếm của Bf (FT) ở 17 đến 25% trường hợp đái tháo đường týp I. Bệnh cường năng tuyến giáp ở Mỹ có kết hợp với B8, Dw3 trong khi ở dân chúng Nhật thi kết hợp với Bw35. Những nghiên cứu mới

rộng hơn ở thành viên lành và mắc bệnh trong những dân tộc khác nhau sẽ giúp làm sáng tỏ HLA nào là phổ biến. Ví dụ như B27 hiếm ở người Nhật khỏe mạnh nhưng hay thấy ở những người bị viêm đốt sống cột sống. Cũng vậy, DR4 có vẻ là một điều ẩn thông thường đối với bệnh đái tháo đường тип I trong mọi dân tộc đối khi rõ ràng một điều ẩn HLA chỉ kết hợp với một nhóm nhỏ bên trong một hội chủng. Ví dụ bệnh nhược cơ nặng mà không có ưa tuyển ức thì kết hợp nhiều hơn với B8, DR3 và sự kết hợp DR2 với bệnh xơ cứng rải rác cũng mạnh ở những bệnh nhân suy sụp nhanh chóng. Cũng kết hợp mạnh mẽ với HLA-DR là hội chứng Goodpasture do có tự miễn đối với màng đáy tiêu cầu thận, viêm cầu thận tiêu cầu màng tự phát mà cũng là một quá trình tự miễn có những kháng thể chống kháng nguyên của tiêu cầu và bệnh viêm thận màng do vàng gây ra.

Bảng 63-3. Kháng nguyên HLA và bệnh tật, cho thấy những kháng nguyên kết hợp cao nhất

			NỘI TIẾT		
Bệnh	Kháng nguyên	Nguy cơ tương đối	Dai tháo đường тип I	DR4	6,4
				DR3	3,3
				DR2	0,2
				Bf1	15,0
BỆNH THẤP			Bệnh cường năng tuyến giáp	BW8	3,6
				Dw3	3,7
Viêm đốt sống cột sống khớp	B27	8,0	Bệnh cường năng tuyến giáp (Nhật Bản)	Bw35	3,9
Hội chứng Reiter	B27	37,0	Thiểu năng thượng thận	Dw3	10,5
Viêm màng mạch nhỏ trước cấp	B27	10,3	Viêm tuyến giáp bão cấp (de Quervain)	Bw35	13,7
Viêm khớp phản ứng (yersinia, salmonella gonococcus)	B27	18,0	Viêm tuyến giáp Hashimoto	DR5	3,2
Viêm khớp vẩy nến trung tâm	B27	10,7			
	Bw38	9,1			
Viêm khớp vẩy nến ngoại vi	B27	2,0	THẦN KINH		
	Bw38	6,5	Bệnh nhược cơ nặng	B8	2,7
Viêm khớp dạng thấp ở người trẻ	B27	4,5		DR3	2,5
	DRw8	3,6	Bệnh xơ cứng rải rác	DR2	3,9
Viêm khớp ngoài trẻ và ngoài khớp	DR5	5,2	Bệnh trầm cảm-thao cuồng	Bw16	2,3
Viêm khớp dạng thấp	Dw4/DR4	6,0	Tâm thần phân liệt	A28	2,3
Hội chứng Sjögren	Dw3	9,7			
Luput ban đỏ hệ thống	DR3	5,8	THIÂN		
Luput ban đỏ hệ thống (hydralazin)	DR4	5,6	Viêm thận-đầu thận mảng tự phát	DR3	12,0
BỆNH DƯỜNG TIÊU HÓA			Hội chứng Goodpasture (chứng mảng cơ bản thận)	DR2	15,9
Bệnh đường ruột nhạy với gluten	DR3	21,0	Bệnh thay đổi tối thiểu (dáp ứng với steroid)	B12	3,5
Viêm gan mạn tiến triển	DR3	6,8	Bệnh da nang thận	B5	2,6
Viêm loét đại tràng	B5	3,8	Bệnh thận IgA	DR4	4,0
BỆNH MÁU			Bệnh thận vàng	DR3	14,0
Bệnh mồ nhiễm sắc tố sắt tự phát	A13	8,2	NHIỄM KHUẨN		
	B14	26,7	Bệnh phong thể của (A châu)	B8	6,8
	A3, B14	90,0	Bệnh bại liệt	Bw16	4,3
Thiểu máu ác tính	DR5	5,4	Dáp ứng thấp chống cao với vaccin virus	Cw3	12,7
BỆNH DA					
Viêm da thể herpes	Dw3	15,4	THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH		
Bệnh vẩy nến thông thường	Cw6	4,8	Thiểu hụt IgA (người cho máu)	DR3	13,0
Bệnh vẩy nến thông thường (Nhật Bản)	Cw6	10,7	+ Sự nổi do màng dối: (% bệnh nhân dương tính với kháng nguyên)		
Bệnh pemphigus thông thường (Do Thái)	DR4	14,4	(% đối chứng âm tính với kháng nguyên)		
	A10	5,9	(% bệnh nhân âm tính với kháng nguyên)		
	B5	6,3	(% đối chứng dương với kháng nguyên)		
Bệnh Behcet					

**MẮT CÂN BẰNG LIÊN KẾT** Mặc dù sự phân bố các allele HLA thay đổi theo chủng tộc và dân tộc, đặc điểm nổi bật nhất của gen học quần thể về kháng nguyên HLA là sự hiện của tình trạng mất cân bằng liên kết giữa một số kháng nguyên của các vị trí A và B, B và C, và B, D và bộ thẻ. Mất cân bằng liên kết có nghĩa là những kháng nguyên ở những vị trí có liên kết mật thiết hay thấy cùng xuất hiện hơn là dự đoán so với kết hợp tự nhiên. Ví dụ kinh điển về mất cân bằng liên kết có giữa kháng nguyên của vị trí A, HLA-A1, và kháng nguyên của vị trí B, HLA-B8, ở dân chúng người có tổ tiên Tây Âu. Sự trùng hợp A1 với B8 đứng kế ra bằng tích của tần suất g en từng cái, hay là 0.17 × 0.11 bằng khoảng 0.02. Tần suất quan sát được của A1 với B8 là 0.08, bốn lần lớn, dự kiến, tăng tới 0.06. Cái giá trị sau này được gọi là  $\Delta$  (delta) và là một cách đo tình trạng mất cân bằng. Người ta cũng đã nhận thấy có nhiều mất cân bằng khác về đơn bộ vị trí A và B bao gồm (A3, B7), (A2, B12), (A29, B12), và (A11, Bw35). Hơn nữa, một số nhóm quyết định vùng D cũng có mất cân bằng kết hợp với các kháng nguyên của vị trí B (ví dụ DR3 và B8) cũng như là một số kháng nguyên của vị trí B và vị trí C. Những kháng nguyên HLA được xác định bằng huyết thanh có thể được dùng như là những dấu ấn đối với các gen của nguyên cả một đơn bộ bên trong một họ và như là những dấu ấn đối với các g en đặc hiệu bên trong một quần thể, nhưng chỉ là khi có mất cân bằng kết hợp tình trạng mất cân bằng kết hợp là quan trọng vì những kết hợp gen như vậy có thể có mối quan hệ nào đó với chức năng của chúng. Ví dụ những áp lực chọn lọc trong quá trình tiến hóa có thể đã là một yếu tố chủ chốt trong sự sống sót của một số kết hợp g en ở trong một тип đơn bộ. Một lý thuyết như vậy có thể cho là, ví dụ, A1 và B8, cùng với vùng D nào đó và với những nhóm quyết định khác, đã tạo một thuận lợi chọn lọc trước những dịch như dịch hạch hay đậu mùa. Cũng có thể tiếp sau đó các con cháu của những người sống sót biểu lộ sự nhạy cảm đối với một số bệnh bởi vì phức hợp gen độc nhất của họ có thể đã có một đáp ứng bất thường đối với những yếu tố ngoại cảnh khác. Khó khăn chính đối với giả thuyết ấy là việc

thì nhận rằng sự chọn lọc phải tác động đồng thời lên trên nhiều gen nên mới có cái  $\Delta$  nhận thấy ấy, điều sao việc đòi hỏi những tương tác phức tạp giữa các sản phẩm của nhiều vị trí của phức hợp phù hợp mà chủ yếu chỉ mới bắt đầu được đánh giá, và quá trình chọn lọc tất ép buộc sinh ra nhiều mất cân bằng liên kết. Sự bảo tồn một số typ đơn bộ mở rộng đã nói trên cũng ủng hộ cách nhìn đó.

Mặt khác, giả thuyết chọn lọc là không cần thiết để giải thích mất cân bằng liên kết. Khi một quần thể thiếu một số kháng nguyên mà đem lại với một quần thể khác trong đó có một tần suất cao của kháng nguyên ở tình trạng mất cân bằng, thì một  $\Delta$  có thể phát triển ở một ít thẻ. Ví dụ sự tăng giá trị của  $\Delta$  đối với A1, B8 thấy trong các số dân từ đông sang tây, từ Án Độ sang Tây Âu, có thể được giải thích trên cơ sở của sự di trú và hợp nhất. Ở trong những nhóm nhỏ, quan hệ dòng máu, những tác dụng chéo lấp, và tiến triển của gen có thể lý giải cho tình trạng mất cân bằng. Cuối cùng, một số mất cân bằng liên kết có thể xảy ra như là kết quả của hiện tượng bất chéo ngẫu nhiên trong quá trình giảm phân giao tử bởi vì các đoạn nhiễm sắc thể có thể bị gãy nhiều hay ít. Trừ phi có áp lực hay hạn chế chọn lọc trong bất chéo, mất cân bằng liên kết biến mất qua nhiều thế hệ. Một số lớn những kết hợp ngẫu nhiên xảy ra trong toàn bộ phức hợp gen HLA và công việc làm sáng tỏ những lý do về tại sao chúng lại có, có thể cho phép nhin sâu vào cơ chế nằm behind một số khả năng bị bệnh.

**LIÊN KẾT VÀ KẾT HỢP** Những bệnh nêu trong bảng 6-2 là những ví dụ về liên kết HLA, ở nơi ấy những điều kiện di truyền được đánh dấu tên trong các gia đình bởi những typ đơn bộ HLA thích hợp. Đối với giám thiêu C2, giám thiêu 21 hydroxylaza và bệnh nhiễm sắc tố mô tự phát, phương thức di truyền là lặn với những dị hợp tử chỉ có giám thiêu một phần. Những thiêu sót gen học đó cũng có kết hợp với HLA với ứ thiêu của một số allele HLA thiêu C2 thường cũng liên kết với HLA-Aw25, B18, B55, D/DR2, và bệnh mô nhiễm sắc tố sát tự phát phổ biến cả liên kết và kết hợp mạnh cả với HLA-A3 và B14. Mức độ cao của những mất cân bằng liên kết trong những bệnh có liên kết HLA ấy, có thể là kết

quả từ những biến dị ở một cá thể sáng lập ban đầu đơn độc, và có thể chưa qua hết một quãng thời gian dù để cái gen góp chung trở lại cân bằng. Theo cách nhìn ấy, các kháng nguyên HLA chỉ đơn giản là những dấu ấn cho gen liên kết. Cách nhìn khác là sự biểu lộ khiếm khuyết có thể đồng thời mối tương tác với những alien HLA đặc hiệu. Giả thuyết sau này có thể cần một tỷ suất biến dị cao hơn, với việc biểu lộ gen khiếm khuyết chỉ xảy ra khi liên kết với một số gen HLA nào đó.

Bệnh Paget và thất thường tủy sống-tiểu não là những tình trạng trội nhiễm sắc thể tự thân liên kết HLA trong những gia đình có nhiều thành viên bị mắc, và bệnh Hodgkin cho thấy một kiểu liên kết HLA lặn về di truyền. Người ta chưa thấy kết hợp HLA nào đối với những bệnh ấy, gợi ý rằng có nhiều thành viên sáng lập với những biến dị trong liên kết với các alien HLA khác nhau.

Sẵn sàng nhận ra liên kết HLA khi những biến dị truyền lặn hay trội rõ ràng tức là khi tính biểu lộ cao và quá trình phân lân nếu không phải là hoàn toàn, được xác định bởi sự khiếm khuyết một gen đơn độc. Trong phần lớn các kết hợp, những dấu ấn HLA tiêu biểu cho những yếu tố nguy cơ bao gồm quá trình hoạt động và điều biến đáp ứng miễn

dịch dưới ảnh hưởng của nhiều gen. Một ví dụ của một bệnh miễn dịch da gen là bệnh dị ứng vô căn trong đó sự kết hợp với HLA có thể chỉ thấy rõ ràng ở những cá thể mà mức độ do gen điều hòa việc sản xuất IgE thấp (không phải HLA). Một bệnh khác là giảm thiểu IgA (hàng 63-3) có kết hợp với HLA-DR3.

**ỨNG DỤNG LÂM SÀNG** Giá trị lâm sàng của việc định тип HLA cho chẩn đoán bệnh chỉ hạn chế ở B27 với bệnh viêm đốt sống cột khớp, trong đó mặc dù có đến 10% dương giả và âm giả. Nghiên cứu HLA cũng có giá trị trong tư vấn di truyền học và trong việc nhận ra bệnh sớm ở những gia đình có bệnh mổ nhiễm sắc tố sắt tự phát hay tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh do thiếu năng 21 hydroxylaza steroid, đặc biệt khi có thể định тип HLA trên những tế bào thu được do chọc dò dịch ối. Tính đa dạng cao độ của hệ thống HLA cũng làm cho nó là một phương tiện rất mạnh để xác định bố mẹ và nhiều ứng dụng y pháp khác. Những liên quan trọng bệnh như với bệnh dài tháo đường тип I và trong những bệnh khác có thấy kết hợp HLA đối với nghiên cứu thêm những cấu thành của hệ thống HLA và vai trò của chúng trong bệnh sinh của bệnh.

### Mục 3. Dược lý học lâm sàng

#### 64. CÁC NGUYÊN LÝ CỦA LIỆU PHÁP DÙNG THUỐC

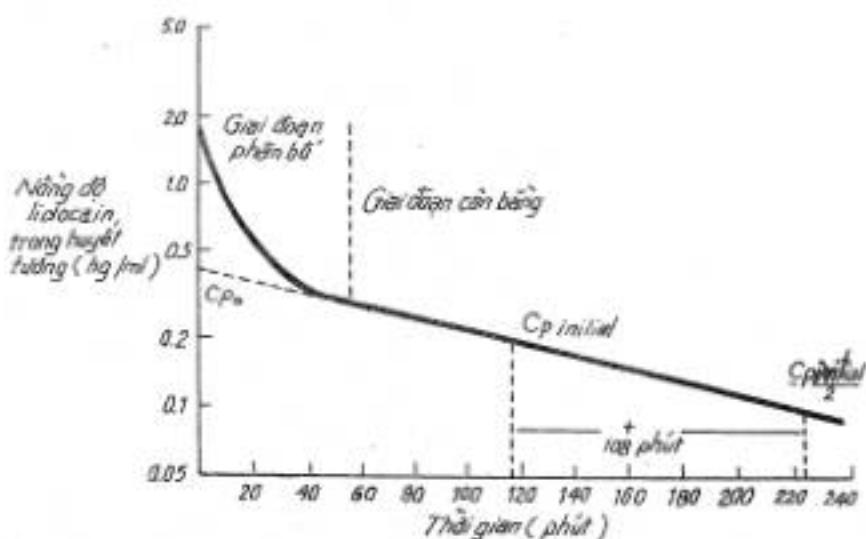
##### NHỮNG YẾU TỐ ĐỊNH LƯỢNG QUYẾT ĐỊNH TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Liệu pháp dùng thuốc an toàn và có hiệu quả đòi hỏi thuốc phải được cung cấp tối các mô mục tiêu với những nồng độ trong phạm vi hẹp đảm bảo có hiệu quả mà không độc. Có thể đạt được nồng độ thuốc tối ưu trong phạm vi chiếc "cửa sổ" điều trị này bằng các chế độ dựa trên cơ sở động học của sự khai dung của thuốc tới mục tiêu. Chương này đề cập những nguyên lý của khai trứ và phân phối thuốc tạo cơ sở các chế độ dùng thuốc tấn công và duy trì cho một bệnh nhân trung bình và xét tới những trường hợp cá biệt mà sự khai trứ, thuốc bị

sát kẽm đi (thí dụ suy thận). Chương này cũng thảo luận về vấn đề cơ sở động học để sử dụng một cách tối ưu nồng độ thuốc trong huyết tương.

##### CÁC NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG SAU MỘT LIỀU DÙY NHẤT

Các nồng độ lidocain trong huyết tương sau khi cho thuốc bằng đường tĩnh mạch giảm đi theo hai giai đoạn như được minh họa ở hình 64-1. Sự giảm theo hai giai đoạn đó diễn hình cho nhiều thuốc. Ngay sau khi tiêm nhanh, hầu như toàn bộ thuốc nằm trong khoang huyết tương, và nồng độ ban đầu cao trong huyết tương phản ánh sự khu trú của thuốc trong thể tích nhỏ đó. Sau đó thuốc được chuyển sang khoang ngoài mạch, và thời gian này được gọi là *giai đoạn phân bố*. Đối với lidocain giai đoạn phân bố hầu như là hoàn thành trong vòng ba mươi phút; sau đó giảm chậm hơn, được gọi là *giai đoạn*



Hình 64-1. Các nồng độ của lidocain trong huyết tương sau khi cho một liều 50 mg qua đường tĩnh mạch. Thời gian ban đầu 108 phút được tính như thời gian cần thiết để các nồng độ giảm xuống từ bối cảnh giá trị nồng độ trong giai đoạn cân bằng ( $C_p$  initial) tới một nửa của nồng độ đó:  $C_{p0}$  là nồng độ giả thuyết của lidocain trong huyết tương ở thời điểm zero nếu sự cân bằng đã được hoàn thành tức thì.

cân bằng hoặc *giai đoạn thái mì*. Trong giai đoạn sau, nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các mô ở trạng thái cân bằng già.

**Giai đoạn phân bố** Những sự kiện được lý học xảy ra trong giai đoạn phân bố phụ thuộc vào nồng độ thuốc nơi nhận có giống nồng độ trong huyết tương hay không. Nếu hai nồng độ giống nhau thì các tác dụng được lý, dù có lồi hay có hại, có thể lớn một cách bất thường trong thời kỳ đó.

Thí dụ, sau khi cho một liều nhỏ (50mg) lidocain, những tác dụng chống loạn nhịp tim có thể rõ rệt trong giai đoạn phân bố sớm nhưng biến độ khí nồng độ xuống dưới tiêu tối thiểu có tác dụng, và ngay cả trước khi đạt được sự cân bằng giữa huyết tương và mô rồi.

Do vậy, cần chờ những liều duy nhất lớn hơn hoặc cho nhiều lần liều nhỏ để đạt được một tác dụng kéo dài trong giai đoạn cân bằng. Do đặc tính của nồng độ cao của một số thuốc trong giai đoạn phân bố nên phải tránh việc cho một liều tấn công duy nhất qua đường tĩnh mạch nhằm đạt được mức thuốc có tác dụng điều trị trong giai đoạn cân bằng. Thí dụ cho một liều tấn công phenytoin như một liều tĩnh mạch duy nhất có thể gây ra truy tim mạch do nồng độ thuốc cao trong giai đoạn phân bố. Nếu cho một liều tấn công phenytoin qua đường tĩnh mạch, thì phải cho thành từng phân đoạn với những khoảng cách đủ cho phép phân bố thực tế của liều trước, trước khi cho tiếp liều sau (thí dụ 100 mg, từ ba đến 5 phút mỗi lần) vì những lý do tương tự, nên liều tấn công của nhiều thuốc mạnh cân bằng nhanh chóng với thụ thể của chúng được chia ra thành các liều phân đoạn khi cho thuốc qua đường tĩnh mạch.

Sau một liều uống thuốc được giải phóng một lượng tương đương vào tuần hoàn toàn thân, những nồng độ thuốc trong huyết tương trong giai đoạn phân bố không tăng lên một cách đột ngột như sau khi cho một liều tiêm tĩnh mạch. Vì thuốc không được hấp thụ tức thì sau khi cho thuốc qua đường miệng và được giải phóng vào tuần hoàn toàn thân chậm hơn nên phần lớn thuốc được phân bố trong thời gian sự hấp thụ được hoàn thành như vậy, procainamid hầu như được hấp thụ hoàn toàn sau khi cho qua đường miệng, có thể cho với liều tấn công duy nhất 750mg mà ít có nguy cơ hạ huyết áp;

ngược lại, cho thuốc với liều tấn công qua đường tĩnh mạch có thể thực hiện một cách an toàn hơn bằng cách chia liều ra từng phân đoạn khoảng 100mg cách nhau 5 phút một lần để tránh hạ huyết áp có thể xảy ra trong giai đoạn phân bố nếu toàn bộ liều tấn công được cho vào một lần.

Trái lại, các thuốc khác được phân bố chậm tới vị trí tác dụng trong giai đoạn phân bố. Thủ dù, nồng độ digoxin tại vị trí thụ thể (và tác dụng được lý của nó) không phản ánh các nồng độ thuốc trong huyết tương trong giai đoạn phân bố. Digoxin được vận chuyển (hoặc gắn) vào các thụ thể tim của nó chậm hơn nhờ một quá trình diễn ra suốt cả giai đoạn phân bố. Cho nên các nồng độ thuốc trong huyết tương hạ thấp trong một giai đoạn phân bố nhiều giờ, trong khi các nồng độ lai ở vị trí hoạt động và tác dụng được lý tăng lên. Chỉ vào cuối giai đoạn phân bố khi thuốc đã đạt sự cân bằng với thụ thể rồi, thì nồng độ digoxin trong huyết tương mới phản ánh tác dụng được lý. Vì lý do đó, phải chờ 6 đến 8 giờ sau giai đoạn phân bố digoxin trong huyết tương mới đạt được nồng độ chỉ dẫn để điều trị.

**Giai đoạn cân bằng** Sau khi sự phân bố đã tới điểm mà nồng độ thuốc trong huyết tương cân bằng với nồng độ ở các mô ngoài khoang mạch, thì các nồng độ thuốc trong huyết tương và các mô giảm song song với sự thải trừ của thuốc khỏi cơ thể. Vì vậy *giai đoạn cân bằng* đối với còn được kể đến như là *giai đoạn thái mì*.

Đa số thuốc được thải trừ như một quá trình bậc nhất. Trong giai đoạn cân bằng, có một đặc điểm của quá trình bậc nhất là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống còn một nửa giá trị ban đầu (thời gian bán hủy của thuốc) vẫn không thay đổi bất kể chọn điểm xuất phát nào của đường diễn biến nồng độ thuốc trong huyết tương để đo. Một đặc điểm khác của quá trình bậc nhất đó là tính chất tuyến tính của biểu đồ nửa logarit (semilogarithmic plot) của các nồng độ trong huyết tương theo thời gian trong giai đoạn cân bằng từ biểu đồ này (hình 64-1) có thể thấy thời gian bán hủy của lidocain là 108 phút.

Người ta có thể tính số lượng thuốc đã cho còn lại bao nhiêu trong cơ thể tại bất cứ thời điểm nào sau khi cho thuốc.

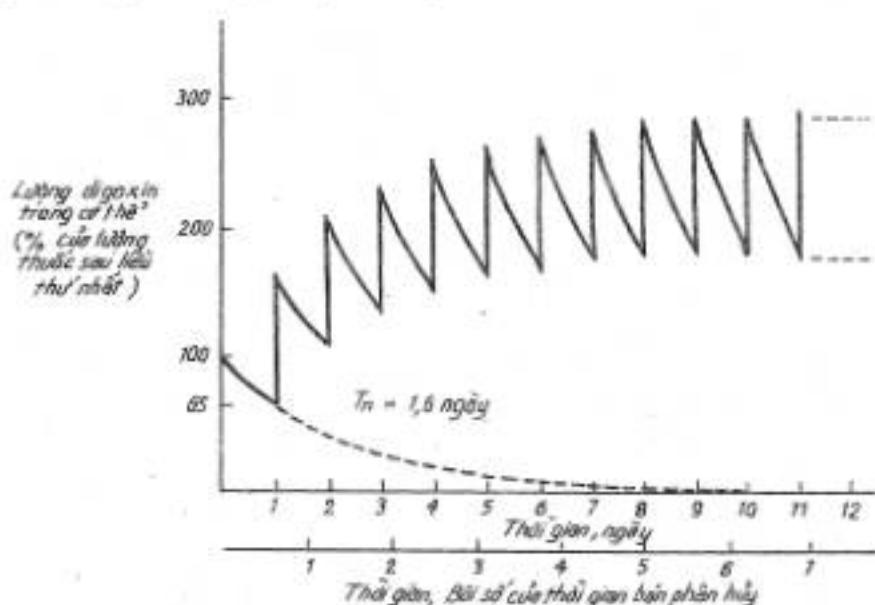
Số lần thời gian bản hủy	Lượng thuốc còn lại trong cơ thể, %
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,125

Theo lý thuyết, quá trình thải trừ không bao giờ đạt tới mức hoàn thành đầy đủ. Tuy nhiên, theo quan điểm lâm sàng, sự thải trừ coi như hoàn thành về cơ bản khi nó đã đạt tới 90%. Vì vậy trên thực tế, một quá trình thải trừ đặc nhất đạt tới sự hoàn thành sau ba nồi bồn rửa thời gian bán hủy.

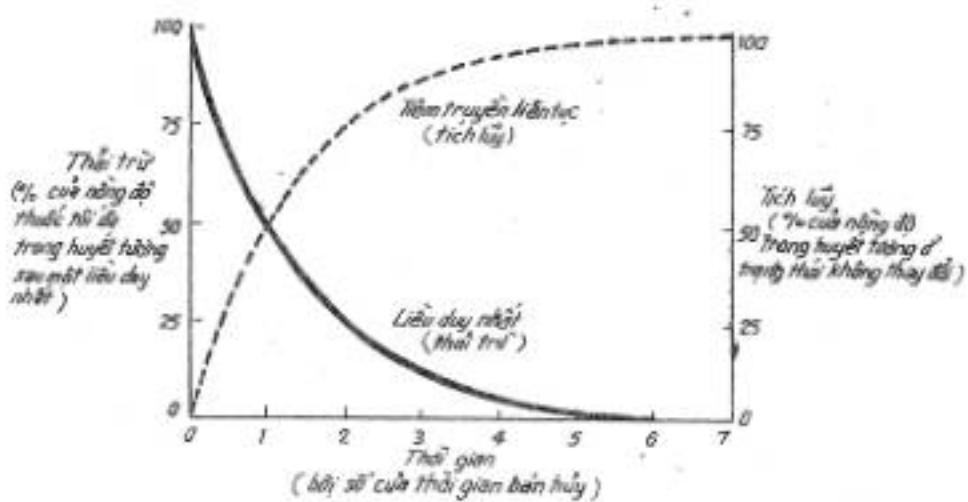
#### TÍCH LŨY THUỐC - LIỀU TẤN CÔNG VÀ LIỀU DUY TRÌ

Khi cho liều tiếp một thứ thuốc, lượng thuốc trong cơ thể tích lũy nếu sự thải trừ của liều đầu tiên chưa hoàn toàn mà đã cho liều thứ hai và cả lượng thuốc trong cơ thể cũng như tác dụng được lý của nó tăng

cùng với việc cho thuốc liên tục cho tới khi chúng đạt tới một đoạn bằng của đồ thị. Sự tích lũy của digoxin cho với liều duy trì liên tiếp (không có liều tấn công) được minh họa ở hình 64-2. Vì thời gian bán hủy của digoxin là khoảng 1,6 ngày ở một bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên 65% digoxin còn lại trong cơ thể vào cuối một ngày. Do vậy, liều thứ hai sẽ nâng lượng digoxin trong cơ thể (và mức trung bình trong huyết tương) lên 65% của lượng thuốc đó được sau liều thứ nhất. Mỗi liều tiếp theo sẽ dần tới những lượng lớn hơn trong cơ thể cho tới khi đạt tới một đoạn bằng. Tại đoạn bằng hoặc trạng thái không thay đổi lượng thuốc đưa vào theo đơn vị thời gian bằng mức thải trừ thuốc. Đối với tất cả các thuốc với động học bậc nhất, có thể tiên đoán thời gian cần thiết để đạt tới mức trạng thái không thay đổi từ thời gian bán hủy bởi vì sự tích lũy cũng là một quá trình bậc nhất có một bán-thời gian (half-life) giống hệt bán-thời gian thải trừ. Vì thế sự tích lũy đạt tới 90% của các mức trạng thái không thay đổi vào cuối cùm 3 tới 4 thời gian bán hủy. Đối với digoxin, với một thời gian bán hủy là 1,6 ngày (với chức năng thận bình thường) thì sự tích lũy coi như hoàn thành trong 5 ngày.



Hình 64-2. Tiến trình tích lũy digoxin theo thời gian khi cho một liều duy trì một lần một ngày không có liều tấn công. Chú ý rằng sự tích lũy đạt hơn 90% vào cuối 4 thời gian bán hủy.



Hình 64-3 . Tiến trình thay đổi nồng độ trong huyết tương của một thuốc tiếp theo một liều đơn định mạch duy nhất (tường đơn) so sánh với các mức khi tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, (đường gạch nón). Tương quan này áp dụng cho tất cả các thuốc đạt được nhanh chóng sự cân bằng giữa huyết tương và mô tế bào.

Tiêm truyền liên tục thuốc với một tốc độ không đổi cũng dẫn đến một sự tích lũy tăng dần cho tới một trạng thái không thay đổi với một tiến trình thời gian có thể tiên đoán được dựa vào đường biểu diễn thải trừ thuốc đó (hình 64-3).

Khi thời gian cần thiết để đạt các mức trạng thái không thay đổi dài hơn ta chờ đợi thì có thể đạt các mức thuốc trong huyết tương một cách nhanh chóng hơn bằng cách cho một liều duy nhất. Muốn có liều tấn công phải cho một lượng thuốc để nồng độ trong huyết tương (ở mức cân bằng) tới mức có trong trạng thái không thay đổi. Điều đó có thể hoàn thành bằng cách cho một lượng tấn công như một liều duy nhất, hoặc trong trường hợp các thuốc có chỉ số điều trị thấp (chỉ số điều trị là tỷ số giữa liều độc và liều điều trị), lượng tấn công được cho với những phân đoạn của tổng lượng tấn công. Vì sự tích lũy của procainamid tới 90 % trạng thái không thay đổi bằng tiêm truyền đòi hỏi khoảng 10 giờ (thời gian bán hủy là 3 h) nên hầu như luôn luôn cần có một chế độ cho thuốc tấn công. Tuy nhiên lượng thuốc tấn công cần thiết để loại trừ loạn nhịp tim thay đổi tùy theo từng cá nhân từ 300 tới 1000 mg và việc tiêm tĩnh mạch nhanh một liều tấn công trung bình sẽ gây ra hạ huyết áp trong giai

đoạn phản ứng ở một số bệnh nhân. Do vậy, liều tấn công tiêm tĩnh mạch của procainamid được cho từng phân đoạn (ví dụ 100mg mỗi lần, cách nhau 5 phút) cho tới khi kháng chế được loạn nhịp tim hoặc những tác dụng có hại như chỉ ra rằng không nên tiếp tục cho thuốc nữa. Chia liều tấn công thành những phân đoạn là thích hợp với đa số thuốc có một chỉ số điều trị thấp. Điều này cho phép xác định tối ưu lượng thuốc tấn công cho từng cá nhân, và giảm các tác dụng có hại tới mức tối thiểu.

Mức độ liều tấn công cần thiết để đạt các mức huyết tương ở trạng thái không thay đổi có thể xác định từ phân đoạn thuốc được thải trừ trong khoảng cách giữa hai lần cho thuốc và từ liều duy trì (trong trường hợp cho thuốc có ngắt quãng). Ví dụ, nếu phân đoạn digoxin được thải trừ hàng ngày là 35 phần trăm và liều duy trì dự kiến là 0,25 mg hàng ngày, thì liều tấn công cần thiết để đạt các mức trạng thái không thay đổi là  $100/35$  lần liều duy trì hoặc khoảng 0,75 mg. Vậy:

$$\text{Liều tấn công} = \frac{100}{\% \text{ thuốc thải trừ trong}} \times \text{liều duy trì}$$

khoảng cách giữa hai  
lần cho thuốc

phân đoạn thuốc được thải trừ trong bài cũ khoảng cách nào giữa hai lần cho thuốc đều có thể xác định dựa vào một biểu đồ nửa logarit, trong đó tổng lượng trong cơ thể vào thời điểm zero được ghi là 100% và phân đoạn còn vào cuối 1 thời gian bán hủy là 50% (\*). Ngược lại nếu biết tiêu tán công thì có thể tính được liều duy trì theo cách tương tự *phân đoạn thải trừ* (được mô tả trong phần sau) và *t là khoảng cách thời gian sau khi cho thuốc*.

Bất kể tiêu tán công là bao nhiêu, sau khi liệu pháp duy trì đã thực hiện 3 đến 4 lần trong thời gian bán hủy, thì lượng thuốc trong cơ thể sẽ được xác định bởi liều duy trì. Tính độc lập của các nồng độ trong huyết tương ở trạng thái không thay đổi từ tiêu tán công được minh họa ở hình 64-3, hình này chỉ ra sự thải trừ hầu như hoàn toàn của bài cũ thuốc nào sau từ 3 đến 4 lần thời gian bán hủy.

#### NHỮNG YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH CÁC NỒNG ĐỘ TRONG HUYẾT TƯƠNG TRONG GIAI ĐOẠN CÂN BẰNG

Một yếu tố quyết định quan trọng của nồng độ thuốc trong huyết tương trong giai đoạn cân bằng sau một liều duy nhất là chủng mục mà thuốc đó được phân bố ngoài khoang huyết tương. Thị dụ, sự phân bố của một liều 3 mg một đại phân tử bị giới hạn trong một thể tích huyết tương là 3 lít. Tuy nhiên, nếu một thuốc khác được phân bố mà 90% của thuốc lại rời khỏi khoang huyết tương, thì chỉ có 0,3 mg sẽ tồn tại trong thể tích 3 lít huyết tương, và nồng độ sẽ chỉ còn là 0,1 mg trong một lít. Mức độ phân bố ngoài mạch ở trạng thái cân bằng có thể được biểu diễn bằng *thứ số phân bố tiêu kiết*, hoặc  $V_d$ .  $V_d$  biểu diễn mối quan hệ giữa lượng thuốc trong cơ thể và nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng:

*lượng thuốc trong cơ thể*

$$V_d = \frac{\text{nồng độ trong huyết tương}}{\text{nồng độ trong cơ thể}}$$

Lượng thuốc trong cơ thể được thể hiện bằng khối

\* *Cách lựa chọn khác là phân đoạn thuốc bị mất khỏi cơ thể trong một khoảng cách giữa hai lần cho thuốc có thể định được không theo biểu đồ nửa phương pháp sau: Phân đoạn thuốc mất khỏi cơ thể =  $1 - e^{-kt}$ . Các giá trị của  $e^{-kt}$  có thể lấy được từ một bảng các hàn số mà tự nhiên hoặc bằng máy tính, trong đó  $k (=0,093t/1/2)$  là hằng số.*

lượng (khi dù milligram) và nồng độ huyết tương được thể hiện bằng khối lượng trên thể tích (thì dù milligram, trong một lít). Do đó  $V_d$  là một thể tích giả thiết mà trong đó một lượng thuốc sẽ được phân bổ nếu nồng độ của nó trong toàn bộ thể tích vẫn giống như trong huyết tương. Mặc dù nó không phải là một thể tích thật, song đó lại là một khái niệm quan trọng bởi vì nó xác định phân bố của toàn bộ thuốc trong huyết tương và do đó phân bố có thể có tại cơ quan thải trừ. Có thể có được một sự tinh toán gần đúng trong giai đoạn cân bằng cách ước tính nồng độ của thuốc trong huyết tương ở thời điểm zero ( $C_{po}$ ) bằng cách ngoại suy trở lại biểu đồ giai đoạn cân bằng tới thời điểm zero như minh họa tại hình 64-1. Rồi sau khi tiêm tĩnh mạch khi lượng trong cơ thể ở thời điểm zero là liều dùng, chúng ta có:

$$liều dùng \\ V_d = \frac{liều dùng}{C_{po}}$$

Đối với việc cho đại phân tử như selen ở trên,  $C_{po}$  được 1 mg trong một lít sau một liều 3 mg cho thấy một  $V_d$  là thể tích thật, là thể tích huyết tương. Tuy nhiên, đó là ngoại lệ bởi vì  $V_d$  của đa số thuốc lớn hơn thể tích huyết tương; nhiều thuốc bị các tế bào lấy đi nhiều đến nỗi nồng độ ở tế bào cao hơn nồng độ ở huyết tương. Đối với những thuốc đó,  $V_d$  già thiết thì lớn, thậm chí lớn hơn thể tích của nước trong cơ thể. Thị dụ, hình 64-1 chỉ ra rằng  $C_{po}$  thu được bằng ngoại suy sau khi cho 50 mg lidocain là 0,42 mg trong một lít tạo ra một  $V_d$  119 lít.

Vì sự thải trừ được thực hiện phần lớn bởi thận và gan thì sẽ có lợi nếu xem xét sự thải trừ của thuốc phù hợp với khái niệm *độ thanh thải*. Thị dụ, trong thận, bài kali mức độ thuốc là bao nhiêu được lấy ra được xác định bởi sự lọc, sự bài tiết hay sự tái hấp thụ, kết quả thực là một sự giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khi nó qua cơ quan. Mức độ giảm của thuốc được thể hiện bằng *tiết ra (excretion ratio)*, hoặc  $E$ , mà không thay đổi chừng nào sự thải trừ hoặc nồng độ vẫn xảy ra

$$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

trong đó  $Ca$  = nồng độ huyết tương động mạch

$Cv$  = nồng độ huyết tương tĩnh mạch

Nếu sự tiết ra hoàn toàn,  $E = 1$ , nếu lưu lượng huyết tương là toàn phần tối thận là  $Q$  (ml/phút), thì tổng thể tích của huyết tương từ đó thuốc được

tỷ lệ hoán toàn là một đơn vị thời gian (thanh thải khỏi cơ thể, Cl) được xác định là

$$Cl_{\text{thân}} = QE$$

Nếu tỷ lệ chiết ra lớn, như trong trường hợp rút aminochippurat khỏi thận hoặc rút propanolol khỏi gan, thì độ thanh thải là một hằng số của lưu lượng máu qua gan<sup>(\*)</sup>.

Thanh thải khỏi cơ thể là tổng của thanh thải khỏi tất cả các cơ quan thận trừ và là số đo tốt nhất hiệu quả của các cơ chế thận trừ. Nếu thuốc được lấy ra cả bằng thận lẫn bằng gan, thì

$$Cl = Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}}$$

do đó, nếu penicillin vừa được thận trừ bằng thanh thải thận (340ml/phút) và thanh thải gan (36ml/phút) ở một cá nhân bình thường, thì độ thanh thải toàn bộ sẽ là giảm đi còn một nửa, và thanh thải toàn bộ là 376 ml/phút. Nếu thanh thải thận giảm đi còn một nửa thì thanh thải toàn bộ sẽ là 170 + 36 hoặc 206 ml/phút. Trong vô niệu, độ thanh thải toàn bộ bằng độ thanh thải gan.

Chỉ có thuốc trong khoang mạch là có thể được thanh thải trong mỗi lần qua một cơ quan mà thôi. Để tránh tìm hiểu rõ tác dụng của một độ thanh thải nhất định bởi một hoặc nhiều cơ quan hơn trên tốc độ loại trừ một thuốc khỏi cơ thể thì độ thanh thải phải liên quan tới thể tích của các "đường lượng huyết tương" cho được thanh thải, có nghĩa là thể tích phân bố. Nếu thể tích phân bố là 10.000 ml và độ thanh thải là 1000ml/phút, thì một phần mười của thuốc trong cơ thể được loại trừ trong một phút. Phần bộ này, Cl/Vd được biết như là *hằng số thanh trừ phân bố* (fractional elimination constant) và được gọi là K

$$K = \frac{Cl}{V_d}$$

Nếu phần số K là phần lớn tổng lượng thuốc trong cơ thể, tốc độ thật của sự thải trừ ở bất kỳ thời gian nào có thể xác định được:

$$\text{Tốc độ thải trừ} = K \times \text{lượng trong cơ thể} = ClC_p$$

Đây là phương trình tổng quát cho tất cả các quá trình bậc nhất và thể hiện tốc độ tỷ lệ thuận với số

<sup>(\*)</sup> Khi thuốc tồn tại dưới dạng các thành phần đã hình thành của máu thì việc tính toán, sự chiết ra và thanh thải khỏi máu sẽ có ý nghĩa hơn về mặt sinh lý học so với thành phần khỏi huyết tương.

lượng giảm dần trong một quá trình bậc nhất.

Vì thời gian bán hủy là sự biểu hiện thời gian của quá trình bậc nhất theo luật số mũ, thời gian bán hủy (t1/2) có thể liên quan tới K như sau:

$$0.693$$

$$t_{1/2} = \frac{K}{Cl}$$

$$vì K = \frac{Cl}{V_d}$$

$$0.693 V_d$$

$$\text{cho nên } t_{1/2} = \frac{0.693 V_d}{Cl}$$

như đã cho thấy ở phần nói về liều dùng của thuốc trong suy thận, mối quan hệ tuyến tính của K với độ thanh thải creatinin khiến K là một thông số có ích, dựa vào đó để ước tính những sự thay đổi trong thời gian bán hủy không liên quan một cách tuyến tính với độ thanh thải.

Mối quan hệ quan trọng

$$t_{1/2} = \frac{0.693 V_d}{Cl}$$

biểu thị rõ ràng ảnh hưởng của cả độ thanh thải lẫn thể tích phân bố đối với thời gian bán hủy. Vì vậy, thời gian bán hủy ngắn lại khi phenobarbital tác dụng đến các enzym chịu trách nhiệm về thanh thải ở gan của một thuốc, và thời gian bán hủy được kéo dài ra khi mật độ thanh thải thuốc ở thận bị giảm đi trong suy thận. Cũng như vậy, thời gian bán hủy, của một số thuốc bị rút ngắn lại khi thể tích phân bố của chúng bị giảm đi. Nếu, như trong trường hợp suy tim, thể tích phân bố bị giảm đi, cùng một lúc khi độ thanh thải bị giảm có ít thay đổi trong thời gian bán hủy của thuốc để phản ánh độ thanh thải bị biến đổi, nhưng các nồng độ trong huyết tương sẽ tăng lên như trường hợp của lidocain. Khi điều trị bệnh nhân sau khi dùng thuốc quá liều, các tác dụng của thẩm thấu máu trên sự thải trừ của một thuốc phụ thuộc thể tích phân bố của nó. Khi thể tích phân bố lớn, như với các thuốc chống trầm cảm ba vòng (Vd của desipramine hàng hun 2000 lít) thì sự loại trừ thuốc, dù với một máy thẩm thấu cũng có độ thanh thải cao, tiến hành chậm.

Mức độ thuốc gắn vào protein huyết tương cũng xác định phần được nêu ra bởi (cie) có quan hệ

trù. Giảm gần thì thay đổi rõ rệt tỷ lệ rút ra, tuy nhiên chỉ khi thái trừ giới hạn vào thuốc không gắn (tự do) trong huyết tương. Mức độ mà gắn ảnh hưởng đến thái trừ phụ thuộc ái tính tương đối của sự gắn vào huyết tương chống lại ái lực của thuốc đối với quá trình rút ra. Ái lực cao của hệ thống vận chuyển anion của ống thận được gắn và không được gắn và quá trình hữu hiệu mà gan lấy propainol đã rút được hầu hết chất thuốc được gắn cao độ này ra khỏi máu.

TRANG THÁI CÂN BẰNG

Khi tiềm truyền liên tiếp một thuốc, tốc độ tiềm truyền bằng tốc độ giải trừ ở trạng thái cân bằng. Như vậy:

$$\text{Tốc độ tiêm truyền} = \frac{Q}{t} = \frac{V}{t}$$

khi các đơn vị về lượng, thể tích và thời gian không thay đổi.

Vậy, nếu biết độ thanh thải (CI), ta có thể tính được tốc độ tiêm truyền để đạt một nồng độ nhất định thuốc trong huyết tương. Sứ ước tính độ thanh thải thuốc được thảo luận trong phần nói về bệnh nhân.

Khi liều thuốc cho ngắt quãng thay vì tiêm truyền, thì mối liên quan kẽ trên giữa nồng độ trong huyết tương với liều cho vào mỗi khoảng cách (giữa hai lần dùng thuốc) có thể thể hiện như sau:

Lieu =  $C_p_{av} \times Cl \times$  khoảng cách giữa các liều  
 Nồng độ huyết tương trung bình ( $C_p_{av}$ ) sau ý, như đã thấy ở hình 64-2, rằng các nồng độ có thể cao hơn hoặc thấp hơn trung bình trong khoảng cách. Khi thuốc cho qua đường miệng, thi chỉ một phần đoạn (F) của liều cho có thể tối được tuần hoàn toàn thân. Độ khả dụng sinh học (bioavailability) này có thể phản ánh một dạng bào chế mà cũng thúc được xây dựng tối, không tan cát hoặc tan trong các dịch của đường tiêu hóa. Những tiêu chuẩn điều chỉnh đã giảm hiệu quả của trả ngai này. Các tương tác giữa các thuốc cũng có thể làm giảm hấp thụ sau khi cho thuốc qua đường miệng. Độ khả dụng sinh học cũng có thể giảm đi do chuyển hóa thuốc trong đường tiêu hóa và/ hoặc ô gan trong quá trình hấp thu, gọi là tốc độ di qua lối đi. Đây là một vấn đề đặc biệt đối với thuốc được các cơ quan này rút ra một cách rộng rãi, và thường có một biến thiên đáng kể giữa các bệnh nhân. Lidocain dùng để phòng chống loạn nhịp tim không cho qua

đường miệng vì lý do tác dụng đi qua lân dầu. Những thuốc tiêm bắp cũng có thể có độ khả dụng sinh học thấp. Thủ dù phenytoin. Một đáp ứng không tưởng trước của thuốc có thể dẫn đến việc xem xét mức khả dụng sinh học như một yếu tố khả dĩ. Việc tính toán một chế độ liều lượng cần được điều chỉnh theo tính khả dụng sinh học.

Copy x Cl x khoảng cách giữa  
hai lõi dùng thuốc

Ліквідність = \_\_\_\_\_

THÁI TRÙ THỦC KHÔNG PHẢI BẮC NHẤT

Sự thải trừ của một số thuốc như phenytoin, salicylat, và theophyllin không theo động học bậc nhất khi các lượng thuốc nằm trong phạm vi điều trị. Đối với những thuốc này, mức thanh thải thay đổi khi những nồng độ trong cơ thể tụt xuống trong khi thải trừ hoặc sau khi có thay đổi liều lượng. Hình mẫu thải trừ này được coi như *phụ thuộc liều lượng*. Vì vậy thời gian để nồng độ xuống còn một nửa trở nên ngắn hơn nếu nồng độ trong huyết tương giảm thời gian còn một nửa này không phải là thời gian bán hủy thực sự, bởi vì thuật ngữ thời gian bán hủy áp dụng cho động học cấp một và là một hằng số. Sự thải tri của phenytoin phụ thuộc vào liều lượng, và khi có nồng độ rất cao (trong phạm vi độc) thì thời gian còn một nửa có thể dài hơn 72h, còn khi nồng độ trong huyết tương giảm thì độ thanh thải tăng và nồng độ trong huyết tương sẽ còn một nửa sau từ 20h giờ đến 30 giờ. Khi một thuốc được thải trừ theo động học cấp một thì nồng độ trong huyết tương ở trạng thái không thay đổi liên quan trực tiếp với số lượng của liều duy trì và nếu tăng liều gấp đôi sẽ dẫn tới tăng mức trạng thái không thay đổi trong huyết tương. Tuy nhiên, đối với thuốc có động học phụ thuộc liều lượng, thì tăng liều có thể kèm theo tăng không tương ứng nồng độ trong huyết tương. Vì vậy, nếu liều hàng ngày của phenytoin được tăng từ 300 tới 400 mg, các nồng độ trong huyết tương sẽ cũng hơn 33 phần trăm. Người ta không thể dự báo được khoảng tăng đó bởi vì có sự biến thiên giữa các bệnh nhân trong khoảng đó mà độ thanh thải khác khỏi sự biến thiên cấp một. Các salicylat cũng được thải trừ theo động học phụ thuộc vào liều lượng ở các nồng độ huyết tương cao, nên ở trẻ em cần đặc biệt thận trọng khi cho liều cao. Sự chuyển hóa ethanol cũng phụ thuộc liều lượng với ý nghĩa rõ rệt. Các cơ chế liên quan động

học phụ thuộc liều lượng có thể bao gồm sự bảo hòa của bước hạn chế tốc độ hoặc một sự ức chế trở lại của enzym hạn chế tối đa của một sản phẩm của phản ứng.

## CÁ NHÂN HÓA LIỀU LƯỢNG THUỐC

Thứ nhất các yếu tố thay đổi tác dụng của thuốc là điều cốt yếu đối với liệu pháp, nó mang lại lợi ích tối ưu và nguy cơ tối thiểu cho từng bệnh nhân.

### SỰ THAY ĐỔI LIỀU LƯỢNG THUỐC TRONG BỆNH THẬN

Khi sự bài tiết qua đường tiêu tiện là con đường thận trừ quan trọng, thì suy thận dẫn đến tăng độ thanh thải của thuốc và vì thế làm chậm lại sự loại bỏ thuốc khỏi cơ thể, khiến việc dùng liều thông thường dẫn tới một sự tích lũy lớn hơn và khả năng nhiễm độc tăng hơn. Trong các trường hợp này mục tiêu là thay đổi chương trình liều dùng sao cho nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương của bệnh nhân bị suy thận vẫn như vậy và trạng thái không thay đổi đạt được sau một khoảng cách thời gian tương tự nếu so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Điều này đặc biệt thích hợp với những thuốc có thời gian bán hủy dài và chủ số điều trị hẹp (thí dụ digoxin).

Có một cách tiếp cận là tính phần số của liều bình thường cần cho với khoảng cách cho thuốc thông thường. Phần số này có thể được xác định, hoặc dựa vào độ thanh thải của thuốc (Cl) hoặc hằng số tốc độ phân số (K) dựa trên thực tế là cả độ thanh thải thận lẫn K đều tỷ lệ thuận với độ thanh thải của creatinin ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ), độ thanh thải creatinin được xác định tốt nhất bằng cách trực tiếp. Tuy nhiên, creatinin huyết thanh ( $\text{C}_{\text{cr}}$ ) có thể được dùng để ước tính giá trị của phương trình sau đây, có thể áp dụng cho nam giới:

$$(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng (Kg)}$$

$$\text{Cl}_{\text{cr}} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng (Kg)}}{72 \times \text{Cer} (\text{mg/dl})} \quad (\text{ml/phút})$$

Đối với phụ nữ, trị số này cần giảm đi 85 phần trăm trị số sức tính bởi phương trình này. Cách tiếp cận này để ước tính  $\text{Cl}_{\text{cr}}$  không áp dụng được trong suy thận nặng ( $\text{C}_{\text{cr}} > 5 \text{ mg/dl}$ ) hoặc khi chức năng thận thay đổi nhanh chóng.

**Cách tiếp cận bằng độ thanh thải** Tính liều thuốc sẽ chính xác nhất nếu dựa vào độ thanh thải

của thuốc. Từ các dữ liệu về độ thanh thải của một thuốc, liều dùng trong suy thận (liều ri) có thể được tính như sau:

$$\text{Liều ri} = \text{liều x} \frac{\text{Cl}_{\text{ri}}}{\text{Cl}}$$

trong đó ri = suy thận

Cl = độ thanh thải khởi toàn thân với chức năng thận bình thường

Cl<sub>ri</sub> = độ thanh thải khởi toàn thân có suy thận

Liều = liều duy trì với chức năng thận bình thường ( $\text{Cl}_{\text{ri}} \approx 100 \text{ ml/phút}$ )

Độ thanh thải bình thường và độ thanh thải trong suy thận có thể tính được bằng cách dùng các dữ liệu trong bảng 64-1 trong các phương trình sau:

$$\text{CL} = \text{Cl}_{\text{thận}} + \text{Cl}_{\text{không phái thận}}$$

$\text{Cl}_{\text{ri}}$  do được

$$\text{Cl}_{\text{ri}} = \text{Cl}_{\text{thận}} \times \frac{100 \text{ ml/phút}}{100 \text{ ml/phút}} + \text{Cl}_{\text{binh thường}}$$

Các giá trị Cl<sub>thận</sub> trong bảng 64-1 là các giá trị tìm thấy với Cl<sub>cr</sub> = 100 ml/phút và độ thanh thải thận của thuốc trong suy thận được tính bằng cách nhân Cl<sub>thận</sub> với lý lẽ Cl<sub>cr</sub> do được (bằng mililit trong một phút) cho 100 ml/phút.

Đối với gentamycin, với một Cl<sub>thận</sub> 78 ml/phút và Cl<sub>không phái thận</sub> 3 ml/phút, Cl = 81 ml/phút.

Do đó, với Cl<sub>cr</sub> 12 ml/phút, Cl<sub>ri</sub> = 78 x (12/100) + 3 = 12.4 ml/phút. Nếu liều của gentamycin dùng cho một nhiễm khuẩn nhất định phải là 1.5 mg/kg cho 8 giờ khi chức năng thận bình thường, thì:

$$1.5 \text{ mg/kg} \quad 12.4 \text{ ml/phút} \quad 0.23 \text{ mg/kg}$$

$$\text{Liều ri} = \frac{1.5 \text{ mg/kg}}{0.23 \text{ mg/kg}} \times \frac{100 \text{ ml/phút}}{81 \text{ ml/phút}} = 18.6 \text{ ml/phút}$$

Ở bệnh nhân có suy thận, phép tính này cho một nồng độ huyết tương trung bình trong khi xác định liều lượng giống nồng độ huyết tương trung bình với chức năng thận bình thường. Tuy nhiên những sự biến thiên giữa các định cao và điểm lõm sẽ ít rõ rệt hơn.

Trong một số trường hợp cá biệt, có thể cần thiết phải tính một liều sẽ giữ một mức huyết tương ở trạng thái ổn định. Cách tiếp cận này thích hợp nhất đối với việc tiêm truyền tĩnh mạch liên tiếp mà 100 phần trăm của liều được đưa vào tuần hoàn toàn thân. Khi độ thanh thải của một thuốc ở một bệnh nhân bị suy thận được tính toán như trên, thi

trong đó các số họn thời gian, số lượng và thể tích đồng đều nhau.

Nếu một nồng độ trong huyết tương của carbencillin 100µg/ml là mục tiêu điều trị ở một bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 25 ml/phút, thì tốc độ tiêm truyền được tính như sau: Độ thanh thải của carbencillin là

$$Cl_{pi} = 68 \times \frac{25}{100} + 10 = 27 \text{ ml/phait}$$

Do đó, carbenicillin nên được tiêm truyền với tốc độ 2200U/g/nhúi.

Trong trường hợp phương pháp tính liều dựa trên nồng độ huyết tương mong muốn được áp dụng cho một liều pháp liều từng hồi thì cần đặc biệt chú ý tới sự thể là việc tính toán được dựa vào nồng độ huyết tương trung bình và các nồng độ huyết tương đỉnh điểm sẽ cao hơn. Thêm vào đó nếu một thuốc dùng qua đường miệng không được hấp thu hoàn toàn thì liều tính được phải chia với phần số (F) tối được tuần hoàn toàn thân (xem "trang thái không đổi" ở trên).

Cách tiếp cận bằng hàng số tốe đã phân  
dạng (k).

Đối với nhiều thuốc, không sẵn có các dữ liệu về độ thanh thải trong suy thận. Trong các trường hợp đó phân số của liều bình thường cần thiết cho một bệnh nhân suy thận có thể ước tính từ tỷ lệ của hằng số tốc độ phân số đối với sự thải trừ cơ thể trong suy thận ( $K_{T1}$ ) với hằng số tốc độ phân số của chức năng thận bình thường ( $K$ ). Cách tiếp cận này đòi hỏi thừa nhận rằng sự phân bố của thuốc ( $V_d$ ) không bị ảnh hưởng bởi bệnh thận. Cách tiếp cận này tương tự như cách được sử dụng đối với dữ liệu độ thanh thải.

Krij

Vì tỷ lệ  $K_{\text{eff}}/K$  là phần số của liều thông thường được dùng trong một mức độ suy thận nào đó, nên nó được gọi là *phần số của liều* và có thể xác định từ thông tin trong bảng 64-2 và toán đố (hình 64-6). Bảng 64-2 cho phần số của liều thường dùng của một thuốc cần thiết ở độ thanh thải creatinin bằng

số không (phần số của liều không). Toán đồ trình bày phân số của liều như một hàm số tuyến tính của độ thanh thái.

Để tính phần số của liều ri, phần số của tiêu không thu được từ bảng 64-2, được đánh dấu trên tung độ trái và được nối liền bằng một đường thẳng tới gốc phải phía trên của toàn đồ. Con đường này mô tả phần số của liều trên một phạm vi các độ thanh thải creatinin được đo (ở hoành độ dưới) với đường phần số của liều này là một tọa độ với phần số của liều (trên tung độ trái) tương ứng với độ thanh thải creatinin cụ thể đó. Ví dụ, nếu một bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 20 ml/phút cần penicillin G cho một nhiễm khuẩn, lê ra được điều trị với 10 triệu đơn vị mỗi ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thì một liều thích hợp sẽ là 2,8 triệu đơn vị mỗi ngày. Liều này được xác định bằng cách đánh dấu trên đồ thị phần số liều lượng a đối với penicillin G (0,1) trên tung độ bên trái và nối nó với dấu gốc phải của toàn đồ (hình 64-4) trên đường phần số của liều lượng đối với penicillin G, tọa độ cho một độ thanh thải creatinin 20 ml/phút tương ứng trên tung độ trái với một phần số của liều là 0,28. Vậy, liều dùng là  $0,28 \times 10$  triệu đơn vị mỗi ngày.

Hình 64-1. Bé thành thạo cùi chỏ

Thuốc	Độ thanh thải ở thân *		Độ thanh thải không ở thân	
	ml/phút	ml/phút	ml/phút	ml/phút
Ampicillin +	340		12	
Carbenicillin	68		10	
Digoxin †	110		36	
Gentamicin	78		3	
Kanamycin	60		0	
penicilllin G ‡	340		36	

\* Các độ thanh thải "đình thường" ở thận là các độ thanh thải gần liền với một độ thanh thải của creatinin 100 miliphút.

† Phần số digoxin được hấp thụ sau một liều qua đường miệng ( $F$ ) là nấp xỉ 0,75 và  $F$  đối với ampicillin là 0,5.

1 Mör microgam penicillin G = 1,0 dem v.

Bảng 64-2. Phần số ước tính của liều thông dụng của thuốc cần cho một bệnh nhân có độ tham chi creatinin số không (phần số của liều 0) và tốc độ thải trừ toàn bộ trung bình cho một bệnh nhân có chức năng thận bình thường (K)

Thuốc	Liều	K.cho mỗi giờ
-------	------	------------------

#### KHÁNG SINH

Amikacin	0,01	0,4
Amoxicillin	0,15	0,7
Ampicillin	0,1	0,6
Carbenicillin	0,1	0,6
Cephalexin	0,04	0,7
Cephaloridin	0,08	0,4
Cephalothin	0,02	1,4
Cephazolin	0,06	0,35
Chloramphenicol	0,8	0,3
Clindamycin	0,8	0,2
Cloxacillin	0,25	1,2
Colistimethate	0,3	0,2
Dicloxacillin	0,5	1,2
Doxycyclin	0,8	0,03
Erythromycin	0,7	0,5
Gentamycin	0,02	0,3
Isoniazid		
Các chất khử hoạt tính nhanh	0,8	0,5
Các chất khử hoạt tính chậm	0,5	0,25
Kanamycin	0,03	0,35
Lincosycin	0,4	0,15
Methicillin	0,12	1,4
Minorocillin	0,9	0,06
Nafcillin	0,4	1,2
Oxacillin	0,25	1,4
Oxytetracycline	0,2	0,08
Penicillin G	0,1	1,4
PolymyxinB	0,12	0,15
Rifampin	1,0	0,25
Streptomycin	0,04	0,25
Sulfadiazin	0,45	0,7
Sulfamethoxazole	0,85	0,07
Tetracyclin	0,12	0,08

Tobramycin	0,02	0,35
Tricarcillin	0,1	0,6
Trimetoprim	0,45	0,06
Vancomycin	0,03	0,12

#### CÁC THUỐC LINH TINH

Clopranolid	0,4	0,02
Lidocain	0,9	0,4
Sulfapyrazon	0,55	0,3

#### CÁC GLUCOZOZID TRỢ TIM

K.cho mỗi ngày		
Digitoxin	0,7	0,1
Digoxin	0,3	0,45

**LIỀU TẤN CÔNG** Ngoài việc điều chỉnh liều duy trì trong suy thận, cũng cần phải quan tâm đến liều tấn công. Vì liều này được tính toán để nâng nồng độ thuốc trong huyết tương lên, hoặc cụ thể hơn, lượng thuốc trong cơ thể nhanh chóng lên mức một trạng thái không thay đổi, không cần thiết phải thay đổi liều tấn công thông thường, nếu thường dùng liều đó. Sự thay đổi của liều thuốc dù nhanh cho nên thời gian cần thiết để đạt trạng thái không thay đổi, không có ý nghĩa và thông thường không cần đến liều tấn công. Một khác, trong trường hợp suy thận mà thời gian bán hủy có thể kéo dài không thể chấp nhận được. Trong trường hợp này, có thể tính toán một liều tấn công, như đã mô tả trong đoạn "tích lũy thuốc" ở trên, đối với một thuốc được cho theo cách ngắn quảng. Đối với thuốc tiêm truyền, liều tấn công có thể ước tính (khi tất cả các đơn vị đều phù hợp):

$$\text{Tốc độ tiêm truyền} \times$$

$$\text{liều tấn công} = \frac{\text{K}_t}{\text{K}_f}$$

Các vấn đề đại cương để xác định liều trong suy thận vì có những sự khác nhau trong thể tích phân bố và tốc độ chuyển hóa nên việc tính liều thuốc trong suy thận phải được coi như là những ước tính có giá trị để phòng việc dùng những liều quá lớn hoặc không phù hợp với những đặc điểm bệnh nhân. Tuy nhiên các liều duy trì là chính xác nhất khi những dữ liệu về nồng độ thuốc trong huyết tương được sử dụng để điều chỉnh được liều dùng khi cần thiết.

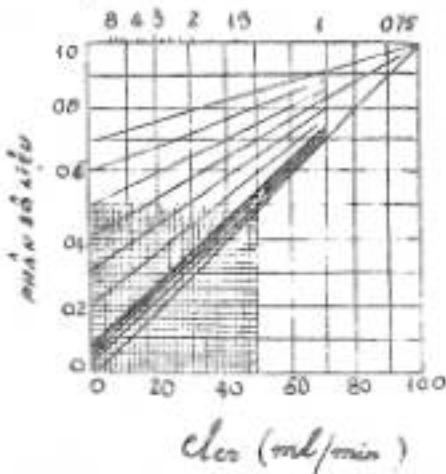
Trong tất cả các phép tính ở trên, người ta giả thiết

răng sự thanh thải không do thận và K không thuộc thận không đổi trong suy thận. Trên thực tế, khi suy tim đi kèm suy thận, sự thanh thải chuyển hóa cho nhiều thuốc bị giảm đi. Vì vậy, khi một thuốc có chỉ số điều trị hẹp, như digoxin, được sử dụng trong suy tim, thì việc giảm trị số thanh thải không do thận (hoặc K<sub>d</sub>) còn một nửa là một thái độ thận trọng thích đáng.

Các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính hoặc độc tính cũng có thể tích lũy trong suy thận. Thí dụ, meperidin được thanh thải phần lớn bởi chuyển hóa, và nồng độ của nó trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi suy thận. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương của một trong những sản phẩm chuyển hóa của nó là normeperidin, tăng lên khi thải trừ nó qua thận giảm là vì normeperidin có hoạt tính gây co giật mạnh hơn meperidin, nên sự tích lũy của nó ở bệnh nhân suy thận có lẽ là nguyên nhân các dấu hiệu kích thích hệ thần kinh trung ương như đê cầu kinh, co giật, và co động kinh vì đồng thời nhiều liều meperidin cho bệnh nhân suy thận.

Sản phẩm chuyển hóa của procainamid là N-acetylprocainamid, có tác dụng trên tim giống như tác dụng của chất sinh ra nó. Vì N-acetylprocainamid hầu như hoàn toàn được thải trừ qua thận, nên nồng độ của nó tăng lên trong suy thận. Vì vậy khả năng gây độc của procainamid trong suy thận không thể đánh giá được bằng cách chỉ do có nồng độ của procainamid trong huyết tương không thay đổi.

**Hình 64-4.** Toán đồ để ước tính phân số liều ( $K_d/K$ ) ở bệnh nhân suy thận. Cách áp dụng mõi đồ được miêu tả trong bài.



## BỆNH GAN

Trái với việc giảm thanh thải qua thận của thuốc có thể dự đoán trước nếu mức lọc qua cầu thận giảm, không thể tiên đoán tác dụng của bệnh gan trên sự biến hóa sinh học của thuốc tại gan (chương 243). Dùng hơn, trong viêm gan và xơ gan những sự thay đổi có thể đi từ suy yếu tới tăng sự thanh thải thuốc. Ngay cả trong bệnh tật bao gan tiến triển mức suy giảm thanh thải thuốc chỉ khoảng từ ba tới bốn năm lần. Tuy nhiên, phạm vi của những thay đổi đó, không thể đoán trước bằng các thí nghiệm thông thường về chức năng gan được. Do đó, ngay cả khi nghĩ vấn rằng sự thải trừ thuốc bị suy giảm trong bệnh gan cũng không có cơ sở định lượng để căn cứ vào đó mà điều chỉnh liều lượng thuốc ngoài đánh giá đáp ứng lâm sàng, và nồng độ của thuốc trong huyết tương. Việc nói tắt tĩnh mạch của - chủ tạo ra một tình huống đặc biệt bởi vì lưu lượng máu thực tế qua gan bị giảm. Tình huống này có tác dụng lớn nhất trên những thuốc thông thường có một tỷ lệ thải trừ lớn qua gan, do đó độ thanh thải của chúng phụ thuộc nhiều vào lưu lượng máu; vì vậy độ thanh thải của những thuốc như vậy (thí dụ propanolol và lidocain) bị giảm rõ rệt bởi nói tắt tĩnh mạch của - chủ. Ngoài ra, phân số liều thuốc uống tới hệ thống tuần hoàn toàn thân được tăng lên, bởi vì thuốc được nhanh chóng gan trong quá trình hấp thu, tránh bị chuyển hóa lần đầu khi qua cơ quan đó (thí dụ: meperidin, pentazocin).

## THIẾU NĂNG TUẦN HOÀN - SUY TIM VÀ SỐC

Trong các điều kiện lượng giảm tuổi máu các mô có sự tái phân bố cung lượng tim để bảo vệ tim và não, không có lợi cho các mô khác (chương 29). Kết quả là, thuốc được phân bổ thành một khối lượng phân bố nhỏ hơn, những nồng độ thuốc cao hơn có ở trong huyết tương và các mô tiếp xúc với những nồng độ cao đó. Nếu não hoặc tim đều nhạy cảm với thuốc, thì sẽ xảy ra biến đổi trong đáp ứng. Hơn nữa, tình trạng tuổi máu giảm đi ở thận và gan có thể làm hưởng xấu trực tiếp hay gián tiếp tới sự thanh thải thuốc bởi các cơ quan đó. Do vậy, trong suy tim xung huyết nặng, trong sốc chảy máu, và trong sốc do tim, sẽ đáp ứng với liều thông thường của thuốc có thể quá mức, và có thể cần phải thay đổi liều lượng. Thí dụ, độ thanh thải của lidocain bị giảm đi khoảng 50 phần trăm trong suy tim và những nồng độ trong huyết tương có tác dụng điều

tri đã đạt được với những nồng độ tiêm truyền chỉ khoảng một nửa liều thông thường cần thiết. Trong suy tim còn giảm có ý nghĩa khởi lượng phản bội lidocain dần tới như cầu chỉ cần một liều tấn công nhỏ hơn. Người ta nghĩ rằng những tình huống đó cũng xảy ra với procainamid, theophyllin, và có thể cả quinidin nữa. Tuy nhiên không có các yếu tố bảo trước những loại biến đổi được động học đó. Do vậy liều tấn công phải mang tính chất bảo tồn, và biện pháp liên tục phải được theo dõi chặt chẽ, tiếp theo các dấu hiệu lâm sàng nhiễm độc và các nồng độ thuốc trong huyết tương.

### NHỮNG THAY ĐỔI DO BỆNH TRONG VIỆC GẮN THUỐC Ở HUYẾT TƯƠNG

Nhiều thuốc lưu hành trong huyết tương một phần được gắn vào các protein huyết tương. Bởi vì chỉ có thuốc không bị gắn hoặc thuốc ở dạng tự do mới có thể phản ứng với vị trí của tác dụng được lý nên sự đáp ứng điều trị có thể liên quan tới nồng độ thuốc tự do hơn là nồng độ của toàn bộ thuốc lưu hành. Trong đa số trường hợp, mức độ gắn khá恒 định trong suốt phạm vi nồng độ điều trị thành thử sai số có ý nghĩa không do biện pháp cá nhân trên cơ sở các nồng độ thuốc toàn bộ trong huyết tương gây ra. Tuy nhiên, những trạng thái như thiếu albumin trong máu, bệnh gan và bệnh thận có thể giảm mức độ gắn thuốc, đặc biệt thuốc acid và trung tính, với bất cứ nồng độ nào của toàn bộ thuốc trong huyết tương, cũng có một nồng độ lớn hơn thuốc tự do và ngay có tăng đáp ứng và độc tính. Những điều kiện khác như nhồi máu cơ tim, phẫu thuật, hưng ứng thư, viêm khớp dạng thấp và bóng đầm đến tăng nồng độ trong huyết tương của giai đoạn cấp tính, glycoprotein alpha<sub>1</sub>-acid phản ứng có một tác dụng đối lập với các thuốc ba zô gắn vào đại phân tử này. Những thuốc mà những sự thay đổi như vậy là quan trọng đều là những thuốc thông thường được gắn nhiều trong huyết tương (90%) bởi vì một biến đổi nhỏ trong phạm vi gắn cũng đủ gây ra một thay đổi lớn về khái lượng thuốc ở dạng không gắn. Những hậu quả những thay đổi trong sự gắn đó, đặc biệt đối với những nồng độ thuốc toàn bộ, phụ thuộc hoặc độ thanh thải hoặc phản bội, thi đều phụ thuộc vào lượng thuốc không gắn hay toàn bộ thuốc. Đối với nhiều thuốc, sự thay đổi và phản bội bị hạn chế nhiều vào phân đoạn không gắn, và do đó nếu giảm gắn sẽ dẫn đến tăng độ thanh thải và phản bội thuốc. Ý nghĩa tương đối của

những thay đổi đó là ở chỗ gây ra tác dụng thực làm thời gian bán hủy ngắn lại. Việc sửa đổi thích hợp trong trọng chế độ cho thuốc trong điều kiện gắn thuốc giảm thật đơn giản, chỉ cần cho liều thông thường hàng ngày nhưng với những liều chia nhỏ và những khoảng cách gần nhau hơn. Sự cải thiện hóa liệu pháp sau có thể dựa vào hoặc là đáp ứng làm sáng, hoặc là nồng độ trong huyết tương của thuốc không gắn. Điều cốt yếu là không độc chuẩn bị bệnh nhân trong phạm vi điều trị thông thường đối với nồng độ của toàn bộ thuốc trong huyết tương vì điều đó sẽ dẫn đến đáp ứng quá mức và độc tính.

Trong trường hợp thuốc gắn vào alpha 1 - acid glycoprotein, thì tăng mức độ gắn do bệnh sẽ có tác dụng ngược lại là giảm độ thanh thải và phản bội thuốc. Cho nên, tốc độ tiêm truyền lidocain không thay đổi để kháng chấn loạn nhịp tim sau nhồi máu cơ tim sẽ gây tích lũy thuốc. Tuy vậy, độ thanh thải của thuốc không gắn và có hoạt tính được lý thi chủ yếu là không thay đổi. Một lần nữa, điều quan trọng là bệnh nhân không được định lượng trên cơ sở nồng độ thuốc toàn bộ trong huyết tương, bởi vì như vậy sẽ đi kèm với những nồng độ dưới mức có tác dụng điều trị của thuốc không gắn.

### CÁC TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC THUỐC

Tác dụng của một số thuốc có thể thay đổi đáng kể do việc dùng đồng thời một số thuốc khác. Những tương tác như vậy có thể phả hủy ý đồ điều trị bằng cách tạo ra tác dụng quá mức (với tác dụng có hại) hoặc giảm tác dụng của một thuốc, khiến nó trở nên không có tác dụng nữa. Những tương tác thuốc phải được xem xét trong chẩn đoán phản ứng các đáp ứng không mong đợi của thuốc và thừa nhận rằng bệnh nhân thường đến với thầy thuốc với một dàn thuốc có được qua những lần điều trị trước. Một lịch sử chi tiết về thuốc sẽ giúp tôi nói rõ những yếu tố không được biết trong môi trường điều trị, điều này cần bao gồm việc xem xét các thuốc bệnh nhân đã dùng, và gọi điện thoại cho dược sĩ để xác định những đơn thuốc, nếu cần.

Có hai loại tương tác chính giữa các thuốc: những tương tác được động học từ sự biến đổi trong việc cung cấp thuốc tới vị trí tác dụng của chúng. Những tương tác được lực học là những tương tác trong đó tính đáp ứng của các cơ quan hoặc hệ thống mục tiêu bị thay đổi bởi những tác nhân khác.

Một chủ đề những tương tác thuốc được thảo luận

trong chương này đã được cung cấp ở Bảng 64-3. Trong đó bao gồm các tương tác đã được kiểm tra có ý nghĩa ở bệnh nhân và một số nhỏ nguy cơ có thể có mà sự nhận thức cần được rút ra từ các dữ liệu thực nghiệm hoặc các bệnh án gợi ý chứng có khả năng xảy ra.

### 1. NHỮNG TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC LÀM GIẢM SỰ PHÂN TÍCH THUỐC

#### A. Hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa bị thay đổi

Cholestyramin, một nhựa trao đổi ion thyroxin, triiodothyronin và các glucosid cường tim với một ái lực khá cao dù làm thay đổi sự hấp thụ của chúng từ đường tiêu hóa. Nhựa này có lẽ còn can thiệp vào sự hấp thụ của các thuốc khác, và điều an toàn nhất là không cho nhựa này trong vòng 2 giờ khi cho thuốc khác. Các ion nhôm, có trong các thuốc chống acid tạo nên các chất chelat với các tetracyclin, do đó cản trở sự hấp thu của những thuốc đó. Tương tự các ion sắt 2 cũng ức chế sự hấp thụ tetracyclin. Những hồn dịch treo kaolin-pectin gần digoxin, và nếu những thuốc này được cho đồng thời, thì sự hấp thụ digoxin bị giảm đi khoảng một nửa. Tuy nhiên, khi cho kaolin-pectin 2 giờ sau digoxin, thì không có tác dụng đối với hấp thụ digoxin. Ketoconazol là một bazơ yếu chỉ tan hết trong môi trường pH acid. Vì vậy các chất đối kháng histamin-2 như cimetidin, bằng cách trung hòa pH của dạ dày, làm thay đổi sự hòa tan và sau đó là sự hấp thụ của ketoconazol. Cho uống aminosalicylat sẽ ảnh hưởng tới sự hấp thụ của rifampin theo một cơ chế không được biết.

Hấp thu giảm sẽ dẫn đến giảm tổng lượng thuốc hấp thụ, với diện tích giảm dưới đường tiêu diệt nồng độ thuốc trong huyết tương, đỉnh điểm trong huyết tương giảm và giảm các nồng độ ở giai đoạn nồng độ ổn định của thuốc liên quan.

**Bảng 64-3. Bảng tra cứu tương tác của thuốc**

Thuốc	Phần của chương mô tả tương tác	
Acetohexamid	IIIB	
Allopurinol	IIA	
p-Aminosalicylat	IA	
Amiodaron	IIC	
Amphetamine	IC	
Những thuốc chống trầm cảm ba vòng (desipramin, nortriptylin, imipramin,		
		doxepin, protriptylin, amitriptylin)
		IC
Aspirin		IIIB, III
Azathioprin		IIA
Barbiturat (các loại)		IB
Bethanidin		IC
Carbamazepin		IB
Cloramphenicol		IIA
Clorpromazin		IC
Cholestyramin		IA
Cimetidin		IA, IIA, IIIB
Clofibrat		IIA
Clonidin		IC
Cyclosporin		IB
Dexamethason		IB
Dicumarol		IIIA, IIIB
Digitoxin		IA, IB, IC
Digoxin		IA, IIC
Disulfiram		IIA
Ephedrin		IC
Ethanol		IIA
Guanethidin		IC
Indometacin		III
Isoniazid		IIA
Kaolin-pectin		IA
Ketoconazol		IA
Lidocain		IIA
6-Mercaptopurin		IIA
Methadon		IB
Methotrexat		IIIB
Metronidazol		IB, IIIA
Metyrapon		IB
Nifedipin		IIA
Các thuốc chống viêm không steroid		III
Các steroid uống thai		IB
Phenobarbital		IB
Phenylbutazon		IIIA, IIIB
Phentyoin (diphenylhydantoin)		IB, IA
Pyreoxicum		III
Kali		III
Prednison		IB
Probenicid		IIIB
Procainamid		IIIB
Propanolol		III
Quinidin		IB, IIA, IIC
Ranitidin		IA, IIA
Rifampin		IA, IB
Salicylat		IIIB
Spiroholacton		III
Tetracyclin		IA
Các thuốc lợi tiểu thiazid		III
Tolbutamid		IIA
Triamteren		III
Verapamil		IC
Warfarin		IB, IIA, III

**B. Sự khởi phát các enzym gen chuyển hóa thuốc** Khi thải trừ thuốc chủ yếu do chuyển hóa thì giá tăng tốc độ chuyển hóa sẽ làm giảm tính khả dụng của nó tới các vị trí tác dụng. Chuyển hóa của đa số thuốc xảy ra chủ yếu ở gan, vì lý do khối lượng của gan lớn, lưu lượng máu lớn và tập trung nhiều enzym chuyển hóa thuốc. Một khởi đầu chuyển hóa của nhiều thuốc được thực hiện bởi một nhóm isoenzym có chức năng kép trong luồng nội bào tương. Những hệ thống enzym chủ yếu cytochrom P<sub>450</sub> đã oxy-hóa phản ứng bằng một loạt các phản ứng khác nhau kể cả các phản ứng hydroxyl hóa nhân them, N-demetyl hóa, O-demetyl hóa và acid hóa. Sản phẩm của các phản ứng này thường phản ứng cực hơn (và dễ được thận thải trừ hơn).

Sinh tổng hợp của một số isoenzym oxydaza nhiều chức năng được đạt dưới sự kiểm soát ở tám sao chép và thành phần dung lượng của chúng trong gan có thể khởi phát được một số thuốc gây cảm ứng. Phenobarbital là nguyên nhân của các tác nhân gây cảm ứng, và tất cả các barbiturat dùng trong lâm sàng đều sử dụng các isoenzym oxydaza nhiều chức năng. Cảm ứng với phenobarbital có thể diễn ra với những liều nhỏ tới 60mg mỗi ngày. Các oxydaza nhiều chức năng cũng có thể bị cảm ứng bởi rifampin, carbamazepin, phenytoin, và glutethimide, do tiếp xúc nghề nghiệp với các thuốc trừ sâu có clo như DDT, và uống rượu kinh niên.

Phenobarbital và các chất khởi phát khác làm giảm nồng độ của nhiều thuốc, kể cả warfarin, digitoxin, quinidin, cyclosporin, desamethasone, prednisolon (sản phẩm chuyển hóa có tác dụng của prednisone) các steroid chống thụ thai, methadon, metronidazole, và meyrapon. Tất cả các tương tác này đều có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt. Đối với các thuốc chống đông loại cumarin, bệnh nhân có nguy cơ lớn khi đã đạt được mức chống đông thích hợp trong khi thuốc cumarin được cho cùng với một tác nhân khởi phát. Nếu sau đó thôi không cho chất khởi phát nữa, thí dụ, sau khi xuất viện, thì nồng độ đó trong huyết tương của chất chống đông cumarin sẽ tăng vi hiệu ứng khởi phát không cho, dẫn tới tác dụng chống đông quá mức. Người ta đã cho thấy rằng các barbiturat làm giảm nồng độ trong huyết tương của phenytoin ở một số bệnh nhân, nhưng tác dụng lâm sàng của các nồng độ phenytoin bị giảm có lẽ được đổi lại bởi các tác dụng chống co giật của phenobarbital.

Có một sự biến thiên đáng kể giữa các cá nhân về mức độ mà sự chuyển hóa thuốc có thể được khởi phát. Ở một số bệnh nhân, phenobarbital dẫn đến sự gia tăng rõ rệt tốc độ chuyển hóa thuốc trong khi đó lại thấy khởi phát ít ở những người khác.

Ngoài việc khởi phát một số isoenzym oxydaza nhiều chức năng, phenobarbital còn có những tác dụng khác trên chức năng thận. Nó tăng lưu lượng máu ở gan, lưu lượng mật và sự vận chuyển các anion hữu cơ của tế bào gan. Sự kiêm kết của thuốc và bilirubin cũng có thể được tăng cường bởi tác nhân khởi phát.

### **C. Ức chế sự tiếp nhận hoặc gắn của tế bào**

Các thuốc chống tăng huyết áp loại guanidinium, guanethidin và bethanidin, được vận chuyển tối ưu với tác dụng của chúng trong các nơron tiết adrenalin nhờ một hệ thống vận chuyển qua màng, cần đến năng lượng, đối với các tế bào đơn nhân amin nguồn gốc sinh học. Mặc dù chức năng sinh lí của hệ thống vận chuyển là tái tiếp nhận adrenalin, chất dẫn truyền thần kinh tiết adrenalin còn vận chuyển một loạt các chất có vòng thay thế, kể cả guanethidin và bethanidin vào nơron tiết adrenalin đổi lại một gradien nồng độ. Các chất ức chế tiếp nhận norepinephrin cần trả sự tiếp nhận các thuốc chống tăng huyết áp loại guanidinium vào các nơron tiết adrenalin và bằng cách ấy ngăn chặn tác dụng được lis của chúng. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng là những chất ức chế mạnh sự tiếp nhận norepinephrin.

Vì vậy, cùng cho một lúc các thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm desipramine, protriptyline, nortriptyline và amitriptyline thì hầu như sẽ phá hủy hoàn toàn các tác dụng chống tăng huyết áp của các guanethidin và bethanidin. Mặc dù chúng là các chất ức chế tiếp nhận norepinephrin kém mạnh hơn, song doxepin và clomipramine nếu cho với liều lớn 100mg mỗi ngày sẽ tạo ra một sự đối kháng có liên quan tới liều lượng, chống lại tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp loại guanidinium. Ở bệnh nhân tăng huyết áp nặng, sự mất khả năng không chế huyết áp do các tương tác thuốc kể trên có thể dẫn tới đột quỵ và tăng huyết áp ác tính.

Amphetamine cũng kháng lại tác dụng chống tăng huyết áp của guanethidin bằng cách đẩy nó khỏi vị trí tác dụng của nó trong nơron tiết adrenalin (chương 196). Ephedrin, một thành phần trong nhiều phái

hợp thuốc dùng trong bệnh hen cũng kháng lại tác dụng của guanethidin, có lẽ bằng cả ức chế tiếp nhận lân dày khởi natri.

Tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin bị đối kháng lại một phần bởi các chất chống trầm cảm buồng. Clonidin hạ huyết áp bằng cách làm giảm dòng giao cảm từ các trung tâm điều hòa huyết áp trong não sau (chương 196). Tác dụng chống tăng huyết áp trung tâm này bị đối kháng bởi các thuốc chống trầm cảm buồng.

## B. CÁC TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC LÀM TĂNG HẤP THỤ THUỐC

**A. Ức chế chuyển hóa thuốc** Nếu đang hoạt động của một thuốc được thanh thải phần lớn do biến hóa sinh học thì sự ức chế chuyển hóa của nó sẽ dẫn đến làm giảm độ thanh thải, thời gian bán hủy kéo dài, và tích lũy thuốc trong liệu pháp duy trì. Sự tích lũy quá nhiều do chuyển hóa bị ức chế có thể dẫn đến tác dụng có hại đáng kể.

Cimetidin là một chất ức chế mạnh chuyển hóa warfarin, quinidin, infedipin, lidocain, theophyllin, phenytoin, và propanolol. Nhiều phản ứng có hại, trong số đó có nhiều phản ứng nghiêm trọng, đã là kết quả của việc cho những dó kết hợp với cimetidin. Cimetidin là một chất ức chế các oxydaza nhiều chức năng mạnh hơn ranitidin, còn ranitidin lại mạnh hơn với tư cách là một chất đối kháng histamin-2. Do đó, ranitidin khi cho với liều 150mg hai lần mỗi ngày sẽ không ức chế chuyển hóa oxy-hóa của đa số các thuốc; khi quan sát thấy sự thải trừ thuốc đã bị giảm, thì các tác dụng của ranitidin đã kém tác dụng của cimetidin và không có hậu quả được động học đáng kể. Tuy nhiên, những liều ranitidin cao hơn 150mg có thể gây ức chế mạnh hơn quá trình oxy hóa thuốc.

Chuyển hóa của phenytoin cũng bị ức chế bởi một số thuốc khác. Clofibrate, phenylbutazon, chloramphenicol, dicumarol và isoniazid có thể nâng các nồng độ trạng thái thụy đổi trong huyết tương của phenytoin lên gấp hơn hai lần. Sự chuyển hóa bị suy yếu đi của tolbutamid với hạ đường huyết nặng đã là kết quả của việc cùng cho một lúc clofibrate, phenylbutazon, và chloramphenicol. Chống đông máu quá mức bằng warfarin, có thể cho ta kết quả của ức chế sự chuyển hóa chất này bởi disulfiram, metronidazol, hoặc phenylbutazon, hoặc do uống ethanol. Warfarin được cho dưới dạng hỗn hợp triết

quang và đồng phân S(-) của nó về phương diện chống đông máu mạnh gấp 5 lần đồng phân R(+) Phenylbutazon ức chế một cách có chọn lọc chuyển hóa của đồng phân S(-) và chỉ khi đồng phân này được xem xét một cách riêng biệt thì mới biểu lộ được sự chuyển hóa của nó bị giảm đáng kể bởi phenytoin.

Azathioprin dễ dàng chuyển trong cơ thể thành một sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính là 6-mercaptopurin. Sản phẩm này lại được oxy hóa bởi xanthin oxydaza thành acid 6-thiouric. Khi allopurinol, một chất ức chế mạnh của xanthin oxydaza được cho đồng thời với những liều chuẩn azathioprin hoặc 6-mercaptopurin, thì có thể gây độc nguy hại đến tinh mang (buýt tủy xương).

**B. Ức chế thải trừ qua thận** Một số thuốc được thải trừ bởi hệ thống vận chuyển ống thận đối với các anion hữu cơ. Sự ức chế hệ thống vận chuyển ống này có thể gây ra tích lũy quá mức một thuốc. Phenylbutazon, probenecid, các salicylat, và dicumarol cạnh tranh nhau trong việc ức chế hệ thống vận chuyển này. Thí dụ salicylat giảm độ thanh thải qua thận của methotrexat. Sự bài tiết qua ống thận tham gia một cách đáng kể vào sự thải trừ penicillin, mà sự thải trừ này có thể bị ức chế bởi probenecid.

Sự ức chế của hệ thống vận chuyển cation qua ống bởi cimetidin làm trở ngại thanh thải qua thận của procainamid và của sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là N-acetylprocainamid.

**C. Ức chế thanh thải do nhiều cơ chế** Nhiều nồng độ digoxin và digitoxin trong huyết tương được nâng cao bởi quinidin, phần lớn do ức chế thải trừ qua thận và một phần còn do thanh thải không thuộc thận nữa. Có thể tăng rối loạn nhịp tim khi quinidin đem cho kết hợp với một glucozid tim. Amiodaron và nespramid cũng tăng nồng độ của digoxin trong huyết tương.

## III. NHỮNG TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ NHỮNG TƯƠNG TÁC KHÁC GIỮA CÁC THUỐC

Những tương tác có ích về một điều trị xảy ra, trong đó tác dụng phối hợp của hai thuốc lớn hơn tác dụng của một trong hai thuốc dùng riêng.

Những sự phối hợp thuốc có lợi đó đã được mô tả trong những phần chuyên về điều trị trong sách này, và những điều tiếp theo đây hướng vào những tương tác gây nên những tác dụng không mong

muốn. Hai thuốc có thể tác dụng trên những thành phần riêng rẽ của một quá trình chung và tạo ra những tác dụng lớn hơn từng thành phần riêng một. Thị dụ, những liều nhỏ aspirin (dưới 1g mỗi ngày) không làm thay đổi một cách đáng kể thời gian prothrombin ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng warfarin.

Tuy nhiên, nếu thêm aspirin cho những bệnh nhân được chống đông máu bằng warfarin sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu vì aspirin ức chế sự ngưng kết tiêu cầu. Vì vậy sự kết hợp các chức năng bị suy yếu của tiêu cầu và của hệ thống tạo cục đông máu sẽ làm tăng khả năng có biến chứng chảy máu ở bệnh nhân được điều trị bằng warfarin.

Indonethacin, piroxicam, và có lẽ các thuốc chống viêm không phái steroid khác đối kháng với các tác dụng chống tăng huyết áp của các chất chặn thụ thể tiêt adrenalin, các thuốc lợi tiểu, các chất ức chế enzym chuyển hóa và các thuốc khác. Tăng huyết áp là hậu quả có thể từ không dùng kể iỏi nghiêm trọng. Tuy nhiên, aspirin và salsalate không nâng huyết áp lên ở bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị. Việc cho kali bổ sung dẫn tới tăng kali huyết thường xuyên hơn và nặng hơn khi sự thải trừ kali bị giảm do việc điều trị đồng thời với spironolactone hoặc triamteren.

## NHỮNG TÁC DỤNG THAY ĐỔI CỦA THUỐC DO KHÁC BIỆT VỀ DI TRUYỀN TRONG CHUYỂN HÓA CỦA CHÚNG

**ACETYL-HÓA** Isoniazid, hydralazine, procainamide và một số thuốc khác được chuyển hóa bằng acetyl-hóa một nhóm hydrazin hoặc amin. Phản ứng này được xúc tác bởi N-acetyl transferaza, một enzym trong dung dịch bao tử gan, chuyển một nhóm acetyl từ acetyl coenzym A sang thuốc. Những cá nhân khác nhau rõ rệt ở tốc độ thuốc bị acetyl-hóa và có một sự phân bố quần thể thành hai loại: loại "người acetyl-hóa nhanh" và loại "người acetyl-hóa chậm". Tốc độ acetyl-hóa được đặt dưới sự kiểm soát di truyền học. Acetyl-hóa nhanh là một nét trời của nhiễm sắc thể thường.

Các đáp ứng với liệu pháp hydralazine phụ thuộc kiểu hiện acetyl-hóa. Tác dụng hạ huyết áp của hydralazine lớn hơn ở những bệnh nhân acetyl-hóa thuốc chậm, và hội chứng giống lupus ban đỏ do hydralazine gây ra hầu như tuyệt đối ở những người

có acetyl-hóa chậm. Cho nên có thể có ích nếu biết được kiểu hiện acetyl-hóa để dự báo đối với bệnh nhân tăng huyết áp nào sẽ có lợi nếu tăng liều hydralazine lên trên 200mg một ngày là liều có thể dùng một cách an toàn cho quảng đại mọi người. Kiểu hiện acetyl-hóa có thể xác định được bằng cách đo tỷ lệ dapson hoặc sulfamethazin acetyl-hóa và không acetyl-hóa trong huyết tương hoặc nước tiểu acetyl-hóa đó. Tỷ lệ sẽ bảo đảm nhau acetyl dapson so với dapson trong huyết tương 6 giờ sau khi cho dapson thấp hơn 0.35 đối với những người acetyl-hóa chậm và lớn hơn 0.35 đối với những người acetyl-hóa nhanh. 6 giờ sau khi cho sulfamethazin, dưới 25 phần trăm thuốc trong huyết tương ở dạng acetyl-hóa ở những người acetyl-hóa chậm (đối với những người acetyl-hóa nhanh, hơn 25 phần trăm); trong lượng nước tiểu thu được trong khoảng từ 5 đến 6 giờ sau khi cho thuốc có dưới 70 phần trăm thuốc ở dạng acetyl-hóa ở những người acetyl-hóa chậm (đối với những người acetyl-hóa nhanh là hơn 70 phần trăm).

## CHUYỂN HÓA BỞI CÁC OXYDAZA NHIỀU CHỨC NĂNG

Ở những cá nhân khỏe mạnh không dùng thuốc gì khác, thi yếu tố quyết định của tỷ lệ chuyển hóa các thuốc bởi các oxydaza có nhiều chức năng mang tính chất di truyền.

Mỗi lứa nội tạng gan chứa một loài các isoenzym cytochrom P<sub>450</sub> riêng họ, với những đặc tính khác nhau cho từng chất. Nhiều thuốc chịu sự chuyển hóa oxy-hóa không chỉ do một isoenzym duy nhất, và những nồng độ ở trạng thái không thay đổi của những thuốc đó trong huyết tương là một hàm số của tổng của các hoạt động của những enzym đó và các enzym chuyển hóa khác. Khi một thuốc được chuyển hóa qua nhiều con đường, các hoạt động xúc tác của các enzym tham gia được điều hòa bởi một số gen, sao cho lần số của các tốc độ thay đổi và các nồng độ ở trạng thái không thay đổi của thuốc có xu hướng phân bố không đều trong phạm vi một quần thể. Phạm vi tác dụng có thể thay đổi đáng kể (gấp 10 lần hoặc hơn) giữa những cá nhân khác nhau, như trong trường hợp của chlorpromazine, và không có cách sự đoán trước tốc độ.

Đối với một số con đường chuyển hóa, hoạt động phân bố theo hai cách gọi ý có sự kiểm soát bởi một gen duy nhất, và người ta đã xác định có một số tính đa hình. Kết quả là thường có hai quần thể

kiểu hiện như trong trường hợp với N-acetyl-hóa (xem ở trên). Phần lớn quần thể là có khả năng chuyển hóa rộng (extensive metabolizer - EM), và một nhóm ít hơn thuốc kiểu hiện chuyển hóa yếu (poor metabolizer - PM) có một khả năng hạn chế hoặc không có khả năng chuyển hóa thuốc. Ví dụ, khoảng từ 8 đến 10 phần trăm người da trắng không có khả năng tạo ra sản phẩm chuyển hóa 4-hydroxy của thuốc debrisoquin dùng để làm test, và tình trạng này được thừa kế theo kiểu nhiễm sắc thể thường lân.

Điều quan trọng là isoenzym cytochrom P<sub>450</sub> được giả định là cũng tham gia vào sự sự biến đổi sinh học, vì vậy, có nét khác biệt với debrisoquin. Một hoàn cảnh tương tự xảy ra với các tính chất dạng oxy hóa khác là đặc tính của chuyển hóa tolbutamid, mephennytoin, và nifedipin. Hoàn cảnh lại còn phức tạp thêm do những sự khác biệt giữa các sắc tố trong tần số của các tính chất hình. Ví dụ, sự hydroxyl-hóa kém của mephennytoin chỉ có ở 3 đến 5 phần trăm người da trắng, nhưng tỷ lệ ở ngoài gốc Nhật Bản là khoảng 20 phần trăm, cũng như vậy, tần số của kiểu hiện PM đối với hydroxyl-hóa debrisoquin tỏ ra giảm khi ta di từ các nhóm quần thể phương Tây (8 đến 10 phần trăm) sang phương Đông (0 đến 1 phần trăm).

Tính chất hình trong khả năng chuyển hóa thuốc có thể gắn liền với sự khác biệt lớn trong sự sử dụng thuốc ở các cá nhân, nhất là khi con đường liên quan có đóng góp chủ yếu cho sự thải trừ toàn bộ thuốc. Ví dụ độ thanh thải của mephennytoin dùng uống khác nhau từ 100 tới 200 lần giữa các cá nhân thuốc kiểu hiện EM và PM. Kết quả là các nồng độ cao điểm trong huyết tương và độ khả dụng sinh học sau khi cho thuốc qua đường miệng có thể tăng lên nhiều và tốc độ thải trừ thuốc giảm ở những cá nhân PM. Điều này lại dẫn đến việc tích lũy thuốc và những đáp ứng được lý học quá mức, kể cả độc tính, khi cho những liều thông thường cho bệnh nhân có kiểu hiện PM. Sự cá nhân hóa một cách hữu hiệu liều pháp dùng thuốc lại càng hé trọng hơn khi dùng những thuốc có chuyển hóa thuốc đa hình.

#### NỒNG ĐỘ CỦA THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG LÀ MỘT CHỈ ĐÁN CHO ĐIỀU TRỊ

Cá nhân hóa tối ưu điều trị được hỗ trợ bằng cách

do nồng độ một số thuốc trong huyết tương. Sự biến thiên di truyền học trong tốc độ thải trừ, những tương tác với các thuốc khác, những sự suy yếu trong thải trừ và phản ứng, gây ra bởi bệnh态, và các yếu tố khác kết hợp lại để tạo ra một phạm vi rộng lớn các mức khác nhau ở những bệnh nhân được cho cùng một liều lượng. Hơn nữa, vấn đề không tuân thủ các chế độ được chỉ định trong điều trị kéo dài là một nguyên nhân đặc biệt và khó giải thích của thất bại trong điều trị (xem dưới đây). Các chỉ số làm sáng rõ trợ cho việc định lượng một số thuốc trong phạm vi mong muốn, và không có một xét nghiệm hóa học nào có thể thay thế những quan sát thận trọng các đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, các tác dụng điều trị và có hại không thể đánh giá bằng con số cho tất cả các thuốc, và trong những hoàn cảnh làm sáng phức tạp, những ước tính về tác dụng của một thuốc có thể dẫn đến sai lầm. Ví dụ, một bệnh nhân kinh có trước đây có thể làm lu mờ những hậu quả thần kinh học của ngộ độc phenytoin. Vì độ thanh thải, thời gian bán hủy, sự tích lũy và các mức trung bình không thay đổi trong huyết tương khó dự báo, nên việc đo các nồng độ huyết tương thường có ích, được coi như một chỉ dẫn cho liều tối ưu. Đặc biệt là trường hợp khi có một phạm vi hẹp giữa các nồng độ huyết tương tạo ra tác dụng điều trị và tác dụng phụ. Đối với những thuốc có những đặc tính đó, ví dụ digoxin, theophyllin, lidocain, các aminoglycosid, và các thuốc chống co giật, nhiều phương pháp xác định liều lượng đã được triển khai nhằm cố gắng cải thiện mối liên quan giữa việc xác định liều thuốc, nồng độ thuốc trong huyết tương, với đáp ứng của thuốc. Một số trong các phương pháp đó tỏ ra chính xác và có ích, ví dụ tiếp cận thông tin phản hồi Bayesian (Bayesian feedback approach), song các phương pháp khác lại không chính xác hoặc chưa được công nhận đầy đủ. Cần thiết phải tiếp tục xem xét hiệu quả kinh tế của chúng trước khi đưa vào công tác sẵn sàng bệnh nhân thường ngày.

Sự biến thiên giữa các đáp ứng cá nhân đối với các nồng độ huyết thanh nhất định có thể nhận biết được. Điều này được minh họa bởi một đường biểu diễn đáp ứng theo liều của một quần thể giả định (hình 64-5) và mối quan hệ của nó với phạm vi điều trị hoặc "cửa sổ" điều trị của các nồng độ huyết tương mong muốn.

Bảng 64-4. Nồng độ các thuốc trong huyết tương; Mối quan hệ giữa hiệu quả và tác dụng có hại

Thuốc	Hiệu quả *	Tác dụng có hại †
Amikacin	20µg/ml	40µg/ml
Carbenicillin	100µg/ml §	300µg/ml
Carbamazepin	3µg/ml	10µg/ml
Digitoxin	12ng/ml	25-30ng/ml
Digoxin	0,8ng/ml	2,0ng/ml
Ethosuximid	40µg/ml	100µg/ml
Gentamicin	4µg/ml §	12µg/ml
Lidocain	1,5µg/ml	5µg/ml
Lithium	0,5meq/lit	1,3 meq/lit
Penicillin G	1-25µg/ml §	
Phenytoin (diphenylhydantoin)	10µg/ml	20µg/ml
Procainamid	4µg	8µg/ml
Quinidin	2,5µg/ml	6µg/ml
Theophyllin	8µg/ml	20µg/ml

\* Tác dụng điều trị không phổ biến hoặc nhẹ ở nồng độ dưới mức này.

† Tần số các tác dụng có hại tăng với không vượt quá các mức này.

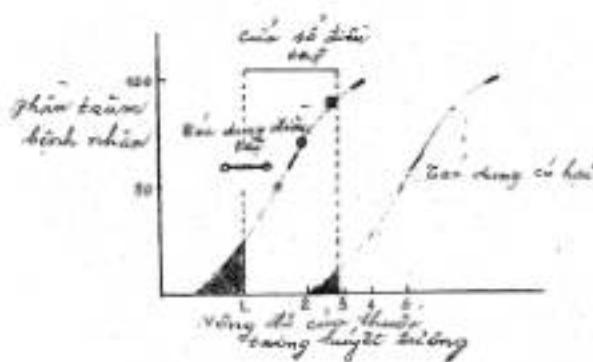
‡ Nồng độ ác chế tối thiểu (Minimal inhibitory concentration - MIC) cho đa số các chủng *Pseudomonas aeruginosa*. MIC cho các vi sinh khác kém nhạy cảm hơn thì ít hơn.

§ Phụ thuộc vào MIC. Những nồng độ cao hơn (cho tới 8µg/ml) có thể mang muôn nếu các cơ chế phòng vệ của vật chủ bị suy yếu.

⊕ Có một phạm vi rộng MIC của penicillin đối với nhiều vi sinh khác nhau, và MIC của tất cả các vi sinh vật có dùng penicillin. Liều pháp penicillin "đỗ" với 20 triệu đơn vị một ngày đạt nồng độ 20 đến 25 µg/ml ở những bệnh nhân có độ thanh thải 100ml/phút.

#### SỰ THAM GIA CÓ HIỆU QUẢ CỦA BỆNH NHÂN VÀO CÁC CHƯƠNG TRÌNH ĐIỀU TRỊ

Việc do nồng độ một thứ thuốc trong huyết tương là cách tiếp cận có hiệu quả nhất để xác định khi nào bệnh nhân quên không uống thuốc. Sự "không



Hình 64-5. Tỷ lệ phần trăm liều tích của những bệnh nhân đáp ứng với những nồng độ thuốc tăng dần trong huyết tương với cá tác dụng điều trị lẫn tác dụng có hại. (Cá số) điều trị xác định phạm vi những nồng độ thuốc sẽ hoàn thành các tác dụng điều trị ở đa số bệnh nhân mà chỉ có một tỷ lệ nhỏ tác dụng có hại thôi.

Tuy nhiên, một số người nhạy cảm với những tác dụng điều trị của đa số các thuốc, đáp ứng với những nồng độ thấp hơn, trong khi đó những người khác lại tỏ ra trơ với thuốc đến nỗi phải cần đến những nồng độ mà tác dụng có hại có thể xảy ra, mà đó là cái giá phải trả để đạt được kết quả điều trị. Thị dụ một số nhạy cảm với phenytoin trong huyết tương cao hơn 20 mg/ml để không chế cơn động kinh. Liều lượng để đạt được tác dụng này phải thích hợp.

Như đã được minh họa ở hình 64-5, một số bệnh nhân có thiên hướng có tác dụng phụ có hại ở những nồng độ mà hầu hết mọi người chịu được, và do đó việc nâng nồng độ cho những người nào có nhiều khả năng đạt tác dụng điều trị có thể dẫn đến những tác dụng không mong muốn ở một số bệnh nhân cá biệt. Bảng 64-4 giới thiệu những nồng độ của một số thuốc trong huyết tương liên quan tới những tác dụng có hại, và tác dụng điều trị ở đa số bệnh nhân. Sử dụng bảng này trong phạm vi các nguyên tắc chỉ đạo đã được thảo luận sẽ cho phép có một liệu pháp hữu hiệu và an toàn hơn đối với những bệnh nhân không phải là "trung bình".

"tuần thủ" như vậy là một vấn đề phổ biến trong điều trị dài hạn những bệnh nhân như tăng huyết áp và động kinh, xảy ra ở 25 phần trăm bệnh nhân hoặc nhiều hơn trong các môi trường điều trị thiếu cố gắng đặc biệt để lôi kéo bệnh nhân có trách nhiệm với sức khỏe của bản thân mình. Cố gắng sự không tuân thủ có thể phát hiện bằng cách hỏi một cách có thiện cảm, không phê phán, nhưng nhiều khi chỉ nhận biết được sau khi xác định là nồng độ thuốc trong máu là con số không hoặc luôn trồi vùn mức thấp. Vì những yếu tố khác có thể gây ra nồng độ huyết tương thấp hơn mong muốn cho nên sự so sánh với các nồng độ đạt được trong điều trị nội trú có thể cần thiết để xác minh rằng quả thực việc không tuân thủ đã xảy ra. Một khi thầy thuốc đã chắc chắn rằng có sự không tuân thủ, một cuộc thảo luận không mang tính chất chỉ trích với bệnh nhân có thể làm sáng tỏ mọi lý do tại sao không tuân thủ và dùng làm cơ sở để sau đó bệnh nhân tham gia một cách hữu hiệu hơn trong công tác điều trị. Người ta đã thử nhiều cách tiếp cận để khuyến khích bệnh nhân thực hiện trách nhiệm của mình đối với việc điều trị của bản thân, chủ yếu dựa vào thông tin tốt hơn về bản chất của bệnh và triển vọng thành công hay thất bại trong điều trị. Thông tin này bao gồm việc bệnh nhân có dịp kể lại những vấn đề liên quan tới điều trị, và công việc này có thể cải tiến bằng cách lôi kéo các y tá và cán bộ cận lâm sàng tham gia quá trình này. Giảm tối thiểu tinh thần phục tật của chế độ là có ích, cả về phương diện số lượng thuốc lẫn số lần cho thuốc. Giáo dục bệnh nhân để họ lãnh lấy vai trò chính trong việc chăm sóc sức khỏe của chính bản thân họ đòi hỏi một sự kết hợp nghệ thuật y học với khoa học y học.

## 65. CÁC TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Các tác dụng có lợi của thuốc đi đôi với nguy cơ không thể tránh được là chúng cũng có thể gây ra những tác dụng bất lợi. Bệnh tật hay tử vong là kết quả của những tác dụng bất lợi đó thường có những vấn đề chẩn đoán, bởi những thuốc này có thể liên quan tới mọi cơ quan và hệ thống của cơ thể.

Tiến bộ quan trọng về khảo sát, triển khai và luật lệ thuốc men đảm bảo trong đa số trường hợp tình

đồng đều, hiệu lực và độ an toàn tương đối của thuốc, cũng như xác định các hiềm họa đã được công nhận.

Tuy nhiên, số lượng và tính đa dạng của thuốc và được phẩm sẵn có ở quầy không cần đơn (over the counter - OTC) hoặc theo đơn của một thầy thuốc, khiến bệnh nhân hoặc thầy thuốc có được hoặc ghi nhớ được kiến thức cần thiết để sử dụng tốt tất cả các thuốc đó. Do đó có thể hiểu được rằng nhiều thuốc OTC được nhân dân dùng sai và thuốc hạn chế có thể được các thầy thuốc kê không đúng.

Đa số thầy thuốc không dùng quá 50 được phẩm trong phạm vi hành nghề của mình làm quen với hiệu lực và tính an toàn của các thuốc đó. Có lẽ đa số bệnh nhân chỉ dùng một số hạn chế các thuốc OTC. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân cũng được nhiều thầy thuốc săn sóc và kê đơn, và các cuộc khảo sát đã cho thấy trong vòng 30 ngày bất kỳ nào bệnh nhân có thể dùng hơn 3 được phẩm OTC chứa tới 9 hóa chất khác nhau, hoặc nhiều hơn.

25 tới 50 phần trăm bệnh nhân có sai lầm trong việc tự động dùng những thuốc đã được kê đơn, và điều này có thể là nguyên nhân gây ra tác dụng có hại của thuốc. Bệnh nhân có tuổi dễ mắc những sai lầm này nhất. Một phần ba số bệnh nhân hoặc nhiều hơn có thể không dùng thuốc đã được kê. Hình như cũng có nhiều bệnh nhân mắc phải những sai lầm tương tự khi dùng các thuốc OTC vì không đọc hoặc không tuân theo những chỉ dẫn về cách dùng thuốc ghi trên các hộp, chai lọ. Các thầy thuốc phải thừa nhận rằng cho những chỉ dẫn kèm theo đơn thuốc không phải lúc nào cũng đảm bảo rằng bệnh nhân của họ sẽ tuân theo.

Bất cứ thuốc nào cũng có thể gây ra những hậu quả không thể tránh được, ngay cả khi được dùng theo các phương pháp cho thuốc chuẩn hoặc được khuyến nghị. Khi dùng không đúng, hiệu quả của thuốc có thể bị giảm đi, hoặc có thể chờ đợi có những phản ứng có hại xảy ra thường xuyên hơn. Việc cho nhiều thuốc trong cùng một thời gian cũng có thể dẫn đến những tương tác có hại giữa các thuốc (xem chương 64).

Tại bệnh viện, tất cả các thuốc dùng cho một bệnh nhân đều phải được đặt dưới sự kiểm soát của một thầy thuốc và nói chung, sự tuân thủ phải được đảm bảo. Tuy nhiên, những sai lầm có thể xảy ra, do đó cho không đúng thuốc hoặc không đúng liều, hoặc

dã cho thuốc mà nhầm bệnh nhân, mặc dù các hệ thống cài tiến việc phân phát thuốc và quản lý thuốc tại các bệnh viện đã giảm nhẹ vấn đề này đi rất. Một khác, không có cách nào kiểm soát xem bệnh nhân dùng thuốc theo đơn hoặc thuốc OTC như thế nào.

**DỊCH TẾ HỌC** Các nghiên cứu dịch tễ học về phản ứng có hại của thuốc đã tỏ ra có ích trong việc đánh giá tầm cỡ của toàn bộ vấn đề, trong việc tính toán tốc độ các phản ứng của từng thuốc riêng biệt, và trong việc xác định một số yếu tố quyết định các tác dụng có hại của thuốc.

Khi nằm viện, bệnh nhân được dùng trung bình 10 thứ thuốc khác nhau. Bệnh nhân càng ốm nặng thì thuốc được cho càng nhiều, và như đã chờ đợi, có một sự gia tăng tương ứng khả năng xảy ra phản ứng có hại của thuốc. Khi cho ít hơn 6 thứ thuốc cho bệnh nhân nằm viện, thì xác suất của một phản ứng có hại là khoảng 5 phần trăm, nhưng khi cho nhiều hơn 15 thứ thuốc, xác suất tăng lên trên 40 phần trăm. Phân tích hồi cứu những bệnh nhân ngoại trú đã cho thấy lịch sử một số tác dụng có hại của thuốc ở 20 phần trăm bệnh nhân.

Do đó, tầm cỡ của vấn đề được đặt ra bởi bệnh do thuốc gây ra đã trở thành rất lớn. Hai đến năm phần trăm số bệnh nhân được nhận vào các khoa nội và nhi của các bệnh viện da khoa là vì liên do thuốc. Tỷ lệ ca bệnh tử vong vì bệnh do thuốc gây ra ở bệnh nhân nằm viện thay đổi từ 2 tới 12 %. Một số dạng báo thai và sơ sinh có thể do thuốc được người mẹ dùng trong khi thai nghén hoặc sinh đẻ.

Phụ nữ bị những biểu hiện da dày ruột do những tác dụng có hại của thuốc nhiều gấp hai lần so với nam giới.

Một nhóm nhỏ những thuốc được dùng rộng rãi được coi là đã gây ra một số lớn các phản ứng. Một số nghiên cứu đã cho thấy aspirin, digoxin, các chất chống đông máu, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng khuẩn, steroid, và các tác nhân hạ đường huyết được coi như chịu trách nhiệm tới 90 phần trăm của tất cả các phản ứng.

**NGUYÊN NHÂN** Dù số các phản ứng có hại do thuốc có thể xếp vào một trong hai nhóm. Phổ biến nhất là các phản ứng kết quả của tác dụng được lý giải mức dự báo trước của thầy thuốc. Các phản ứng có hại khác phát sinh từ những tác dụng động

độc trên các tế bào do những cơ chế không liên quan tới các tác dụng được lý dự kiến. Do đó, những phản ứng này không đoán trước được và thường là nghiêm trọng, và do một số cơ chế đã được công nhận hoặc chưa được khám phá. Một số cơ chế độc tính ngoài được lý học bao gồm độc tính tế bào trực tiếp, sự khởi đầu những đáp ứng miễn dịch bất thường, và sự rối loạn các quá trình chuyển hóa ở những cá nhân có nguy cơ do những khuyết tật enzym mang tính di truyền.

#### TÁC DỤNG DƯỢC LÝ ĐƯỢC ĐIỂM TỰA

Nhờ xem xét trước những yếu tố được biết khả dĩ làm thay đổi tác dụng của thuốc, những phản ứng có hại này thường có thể dự phòng được.

*Nồng độ thuốc cao bất thường tại vị trí tiếp thu,* (nói tác dụng) do tính biến thiên được động học đã được thảo luận ở chương 64, là nguyên nhân thông thường. Thí dụ, sự giảm thể tích phân bố, trong tốc độ chuyển hóa hoặc trong tốc độ thải trừ sẽ dẫn đến một nồng độ thuốc cao hơn dự kiến tại vị trí tiếp thu và do đó tăng tác dụng được lý.

*Biến đổi đường biểu diễn liều - đáp ứng do độ nhạy cảm của thụ thể tăng lên sẽ làm tăng tác dụng của thuốc với cùng một nồng độ.* Một thí dụ của điều này có thể thấy ở sự đáp ứng quá mức đối với thuốc chống đông máu warfarin bằng các nồng độ bình thường trong máu và thấp hơn bình thường ở người cao tuổi.

*Hình dạng của bản thân đường biểu diễn liều - đáp ứng cũng xác định khả năng phát triển các phản ứng có hại của thuốc.* Những thuốc này có một đường biểu diễn liều - đáp ứng đặc có nhiều khả năng gắn liền hơn với độc tính liên quan tới liều bởi vì chỉ cần tăng liều ít thôi cũng đã tạo ra một sự thay đổi lớn trong tác dụng được lý rõ. Nếu tăng liều của những thuốc có động học không tuyến tính, như phenytoin (xem chương trước) chẳng hạn, có thể làm nồng độ trong máu theo tỷ lệ lớn hơn, dẫn đến độc tính.

*Lưu ý cho thuốc cùng một lúc có thể tác động đến được động học hoặc được lực học của các thuốc khác.* Được động học có thể bị tác động bởi những biến đổi tính chất sinh học, tính gắn protein, hoặc tốc độ chuyển hóa hoặc bài tiết. Được lực học có thể bị biến đổi do cạnh tranh tại các vị trí thụ thể, bằng cách can thiệp vào vị trí tác dụng, hoặc do đối kháng hay tăng cường tác dụng được lý của

thuốc. Những đề tài này đã được bàn luận chi tiết ở chương trước.

## **DỘC TÍNH KHÔNG LIÊN QUAN TÓI HOẠT TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC CẤP MỘT CỦA THUỐC**

**Các phản ứng đặc biệt** Sự hiểu biết của chúng ta về những cái gọi là phản ứng đặc biệt gần đây đã có nhiều tiến bộ, và ngoài ra đã thấy rõ những phản ứng đó. Có nguyên nhân là sự gắn không đảo ngược của thuốc và các sản phẩm chuyển hóa vào các đại phân tử của mô bằng các cầu những liên kết điện tử (đồng hóa trị). Một số hòn chất sinh ung thư, như các tác nhân alkyl-hóa kết hợp trực tiếp với ADN. Tuy nhiên thông thường hơn chỉ sau khi hoạt hóa chuyển hóa các sản phẩm chuyển hóa có khả năng phản ứng hóa học thì sự liên kết đồng hóa trị mới xảy ra. Sự hoạt hóa chuyển hóa này thường xảy ra trong hệ thống oxydaza có nhiều chức năng trong tiểu thể hệ thống enzym gan chịu trách nhiệm về chuyển hóa của nhiều thuốc (chương 64). Trong quá trình chuyển hóa thuốc qua các con đường đó, những sản phẩm chuyển hóa có khả năng phản ứng có thể được sản xuất ra, chúng gắn đồng thời hóa trị với các đại phân tử của mô, tạo nên hủy hoại mô. Vì bản chất để phản ứng cao độ của những sản phẩm chuyển hóa đó, nên sự gắn đồng hóa trị thường xảy ra gần nơi sản xuất, như gan chẳng hạn, nhưng cũng còn tìm thấy hệ thống oxydaza nhiều chức năng khác tại những mô khác nữa.

Một thí dụ của kiểu phản ứng có hại của thuốc là độc tính tế bào gắn liền với isoniazid, chất này được chuyển hóa chủ yếu bằng acetyl-hóa (hình 65-1) thành acetylisoniazid, chất này sau đó được thủy phân thành acetylhydralazin. Chuyển hóa tiếp theo của acetylhydralazin bởi hệ thống oxydaza nhiều chức năng giải phóng những sản phẩm phản ứng gắn theo kiểu đồng hóa trị vào các đại phân tử gan, gây ra hoại tử gan. Việc cho thuốc được biết là tăng hoạt tính của hệ thống oxydaza có chức năng kép, như phenobarbital hoặc rifampin, cùng với isoniazid liên quan với sự sản xuất những số lượng tăng lên, các sản phẩm chuyển hóa phản ứng, sự gắn kiểu đồng hóa trị tăng lên và gan bị hủy hoại.

Hoại tử gan gây ra do quá liều acetaminophen là do gắn đồng hóa trị của những sản phẩm chuyển hóa ta điện tử có phản ứng với các đại phân tử gan. Hình thường ra, những sản phẩm chuyển hóa phản ứng đó được khử độc bằng cách phối hợp với

glutathione ở gan, khi glutathione đã cạn thay vào đó là các sản phẩm chuyển hóa gắn vào các đại phân tử gan làm hư tổn gan. Hoại tử gan do uống acetaminophen liều cao, có thể tránh được, hoặc ít nhất cũng có thể làm nhẹ đi bằng cách dùng N-acetyl cystein, chúng giảm sự gắn của các sản phẩm chuyển hóa của điện vào các protein làm hoại tử gan. Những nguy cơ hoại tử gan cũng tăng lên ở những bệnh nhân dùng các thuốc như phenobarbital, chất này tăng tốc độ chuyển hóa thuốc và tốc độ sản xuất (nhưng) sản phẩm chuyển hóa có độc tính.

Mặc dù chưa được chứng minh, song hình như những phản ứng đặc biệt khác là do gắn đồng hóa trị của các sản phẩm chuyển hóa, có tính phản ứng với các đại phân tử của mô, hoặc độc tính tế bào trực tiếp hoặc thông qua sự phát khởi một đáp ứng miễn dịch.

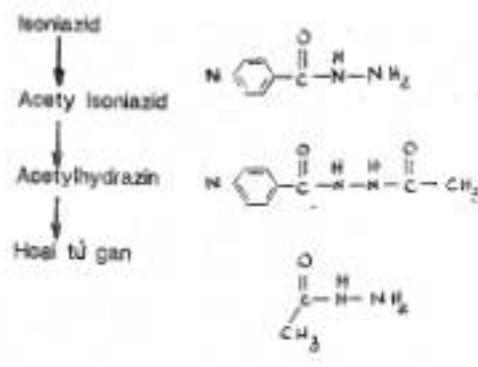
**Các cơ chế miễn dịch** Dù số các tác nhân được lý học là những chất gây miễn dịch yếu, vì chúng gồm các phân tử có phân tử lượng dưới 2000. Sự kích thích tổng hợp kháng thể hoặc gây miễn cảm các tế bào lympho bởi một thuốc hoặc một trong các sản phẩm chuyển hóa của nó thường đòi hỏi hoạt hóa *in vivo* và gắn đồng hóa trị với protein, cacbon hydrat hoặc acid nucleic.

Để thuốc để kích thích sản xuất kháng thể có thể tạo nên tổn thương mô bằng một trong nhiều cơ chế. Kháng thể có thể tấn công thuốc đã cố định vào một tế bào nhô gán đồng hóa trị, và vì vậy hủy hoại tế bào, như điều xảy ra trong bệnh thiếu máu tan huyết do penicillin. Những phức hợp kháng thể - thuốc - kháng nguyên có thể bị hấp phụ bởi một tế bào ở gần đó, tế bào này bị hủy hoại bằng hoạt hóa bổ thể, điều này xảy ra trong giảm lượng tiểu cầu do quinin và quinidin gây ra. Thuốc hoặc các sản phẩm chuyển hóa có tính phản ứng của chúng cũng có thể biến đổi mô của vật chủ, khiến nó sinh ra kháng thể, và kích thích các tự kháng thể; thí dụ hydralazin và procainamid, về phương diện hóa học có thể biến đổi chất liệu nhau, kích thích sự tạo ra các kháng thể kháng nhau, và có trường hợp gây ra lupus ban đỏ. Các tự kháng thể có thể bị kích thích bởi những thuốc không tương tác với kháng nguyên vật chủ mà cũng không có chất gì giống nhau của vật chủ cả, thí dụ alpha metyldopa thông thường hay kích thích sự vật hình thành các kháng thể đối với các hồng cầu vật chủ, nhưng bùn thận thuốc lại không bám vào hồng cầu hoặc có những tương tự

hóa học nào do như các hapten trên bảng câu.

Bệnh huyết thanh (chương 260) là kết quả của việc các phức hợp thuốc-không thể lắng đọng tại các bề mặt của nội mô. Sự hoạt hóa bổ thể xảy ra, các yếu tố hóa ứng động được sinh ra tại chỗ, và một đáp ứng viêm xuất hiện tại vị trí phức hợp hóa. Có thể xảy ra đau khớp, bệnh hạch bạch huyết, viêm cầu thận hoặc viêm não. Ngày nay penicillin là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh huyết thanh. Nhiều thuốc, đặc biệt là các tác nhân chống vi khuẩn, kích thích sản xuất IgE, chất này dính vào các màng tế bào bón. Sự tiếp xúc với một kháng nguyên thuốc làm phát khởi một loạt các sự kiện hóa sinh trong tế bào bón và dẫn đến giải phóng các chất trung gian khả dĩ gây ra mày đay, thở khó khăn ở mũi, và đôi khi hạ huyết áp, đặc hiệu cho sốc phản vệ.

Hình 65-1. Sự chuyển đổi sinh học của isoniazid thành một sản phẩm chuyển hóa độc ở gan.



Hoạt hóa chuyển hóa  
bởi hệ thống oxydaza  
có chứa năng hỗn hợp ở  
tiểu thể.

Thuốc còn có thể kích thích các đáp ứng miễn dịch trung gian bào. Các chất bài tại chỗ có thể tương tác với các nhóm sulfhydryl hoặc amino ở da và phản ứng với các tế bào lympho được cảm ứng để sinh ra ban đỏ đặc hiệu của viêm da tiếp xúc. Các liều ban đỏ khác cũng có thể xuất hiện do tương tác giữa các yếu tố huyết thanh thuốc và các tế bào lympho đã được cảm ứng. Ngoài ra chưa biết về vai trò của các tế bào lympho đã được thuốc hoạt hóa trong các cơ chế miễn dịch chỉ phổi sự hủy hoại

của mô nội tạng.

#### **Đặc tính liên quan tới các khuyết tật enzym do gen quyết định**

Trong các loạn chuyển hóa porphyrin, các thuốc làm tăng hoạt tính của các enzym gần chỗ enzym thiếu hụt trên con đường tổng hợp sinh học của các porphyrin có thể làm tăng số lượng các tiền chất của porphyrin chúng tích lũy gần enzym thiếu hụt (chương 317). Những thiếu hụt này được liệt kê trên bảng 65-1.

Bệnh nhân có thiếu hụt glucosa 6-phosphat dehydrogenaza (G6PD) sẽ bị thiếu máu tan huyết khi dùng primaquin và một số thuốc khác (bảng 65-1), những thuốc này không gây tan huyết ở những bệnh nhân có số lượng đầy đủ enzym này (chương 287).

**Chẩn đoán.** Những biểu hiện của các bệnh do thuốc gây ra thường giống các biểu hiện liên quan tới các bệnh khác và có thể do nhiều thuốc khác nhau gây ra. Sự nhận biết vai trò của một hay nhiều thuốc gây ra bệnh tật phụ thuộc sự đánh giá của sự dinh dưỡng có thể có của những phản ứng có hại của thuốc trong bất cứ bệnh nào, sự nhận biết một mối quan hệ tạm thời giữa việc cho thuốc với sự phát triển của bệnh tật, và hiện tượng quen thuộc đối với những biểu hiện do một số thuốc đặc biệt thường gây ra. Mặc dù một số phản ứng đặc hiệu đã được mô tả như là kết quả của việc dùng những thuốc đặc biệt song luôn luôn có một "điều đầu tiên" và bất cứ thuốc nào cũng nên nghĩ vấn sinh ra một tác dụng có hại, nếu đã có dấu hiệu làm sáng thích hợp. Bệnh liên quan tới một tác dụng được lý giải của thuốc có thể nhận biết dễ dàng hơn là bệnh được quy cho các cơ chế miễn dịch học hoặc cơ chế khác.

Thí dụ, những tác dụng phụ như loạn nhịp tim ở bệnh nhân dùng digitalin, hạ đường huyết ở bệnh nhân cho insulin và chảy máu ở bệnh nhân cho thuốc chống đông máu để được quy cho các thuốc đó hơn là những triệu chứng biểu như ban đỏ, có thể gây ra bởi nhiều thuốc hoặc các yếu tố khác.

Một khi nghĩ vấn có một phản ứng có hại và việc ngừng thuốc nghĩ vấn đó kéo theo sự biến mất phản ứng là bằng chứng phòng đoán một bệnh gây ra bởi thuốc. Sau khi lại cho thuốc một cách thận trọng mà lại thấy phản ứng xuất hiện trở lại ta có thể có bằng chứng xác minh mối liên quan nếu sự xác minh đó góp thêm thông tin có ích cho việc quản lý bệnh.

nhan trong tương lai mà dâng lê không gây ra nguy cơ không dâng cù. Đối với những phản ứng có hại phụ thuộc nồng độ, việc hạ thấp liều cũng có thể kéo theo sự biến mất phản ứng, và việc tăng liều có thể làm nó xuất hiện trở lại. Tuy nhiên, khi nghĩ rằng phản ứng có tính dị ứng, thì việc cho lại thuốc có thể có nguy cơ, vì sốc phản vệ có thể xảy ra. Trong những điều kiện đó, việc cho thuốc trở lại là không nên, trừ phi không có thuốc thay thế và liều pháp là bức thiết.

Nếu bệnh nhân đang dùng nhiều thuốc trong khi có nghi vấn có phản ứng có hại, thì thông thường có thể nhẹn biết những thuốc nào đó có nhiều khả năng gây ra phản ứng nhất. Phải ngừng ngay mọi thứ thuốc, hoặc nếu điều đó không thực hiện được thì phải lần lượt ngừng từng thứ một, bắt đầu bằng thứ thuốc có nghi vấn nhiều nhất, và then dõi xem có dấu hiệu tiến bộ nào không. Phải nhớ rằng thời gian cần thiết để một tác dụng có hại phụ thuộc nồng độ biến đổi sẽ phụ thuộc vào thời gian cần thiết để nồng độ tụt xuống dưới phạm vi liên quan tới tác dụng có hại, và điều này lại phụ thuộc vào nồng độ ban đầu, ở trong máu và vào tốc độ thiêu trừ hoặc chuyển hóa của thuốc. Những phản ứng có hại của thuốc như phenobarbital có thời gian bán hủy dài sẽ cần thời gian dâng kể để biến đổi.

Nhằm hỗ trợ sự nhận biết các phản ứng có hại, có một bảng liệt kê các thuốc được công nhận là gây ra một số phản ứng (bảng 65-1). Bảng này không có tham vọng là thầu tóm đầy đủ, mà chỉ bao gồm những phản ứng có nhiều tư liệu, và những phản ứng tuy ít tư liệu hơn, nhưng có đủ tác hại đáng để phải nêu tên. Bảng này có thể dùng để gợi ý thuốc nào là nguyên nhân, nhưng nếu một thuốc không có mặt trong bảng này thì không nên hiểu rằng nó không chịu trách nhiệm về phản ứng.

Người ta đã chứng minh có kháng thể huyết thanh ở một số người có dị ứng với thuốc, liên quan tới các thành phần của máu, như trong chứng mêt bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, và giảm tiểu cầu. Thị dụ, cả quinin lẫn quinidin đều có thể gây ra ngưng kết tiểu cầu in vitro với sự có mặt của một bô thể và huyết thanh của một bệnh nhân đã giảm tiểu cầu sau khi dùng thuốc.

Điều tra bệnh nhân để suy ra lịch sử dùng thuốc là điều quan trọng cho chẩn đoán. Cần tập trung chú ý vào thuốc không kê đơn, hoặc thuốc OTC, cũng như thuốc dùng theo đơn. Mỗi một loại có thể chịu

trách nhiệm về những phản ứng thuốc có hại, và những tương tác có hại thường xảy ra giữa những thuốc mà bệnh nhân tự mua không có đơn với những thuốc do thầy thuốc kê đơn.

Ngoài ra, có điều phổ biến là bệnh nhân được nhiều thầy thuốc chữa chay, và do đó những thuốc trùng lắp, thuốc tá được, thuốc có tác dụng trái ngược hoặc hiệp đồng có thể được dùng nếu thầy thuốc không nắm được lịch sử dùng thuốc của bệnh nhân. Mọi thầy thuốc cần xác định bệnh nhân đã dùng những thuốc gì, ít nhất trong vòng 30 ngày trước đó, trước khi kê bất cứ phương thuốc nào. Một lịch sử các phản ứng có hại trong quá khứ ở bệnh nhân là điều phổ biến. Vì những bệnh nhân này có một bản chất đối với những bệnh khác do thuốc gây ra, nên sự am hiểu về một lịch sử như vậy càng đòi hỏi phải thận trọng hơn khi kê đơn thuốc.

Những bệnh nhân có những bất thường về hóa sinh như thiểu năng G6PD hàng chục cần được phát hiện, những bệnh nhân bị thiếu hụt này thường có nguồn gốc da đen hoặc Địa Trung Hải. Những con tia huyêt do thuốc có thể tránh được bằng cách thử nghiệm thiếu hụt enzym trước khi cho những thuốc đó. Tương tự, những người có men cholinesteraza giả trong huyết thanh không bình thường có thể có phản ứng thở kéo dài bất thường khi cho succinyl-cholin.

**Bình luận chung** Không có thuốc nào hoàn toàn không có tác dụng phụ, và điều quan trọng cần nhớ là một tác dụng phụ ở một bệnh nhân này có thể là tác dụng mong muốn ở một bệnh nhân khác. Những tiến bộ gần đây trong quy chế về thuốc cho phép các thầy thuốc kê đơn với độ tin cậy cao về độ tinh tinh khiết, tính khả dụng sinh học và hiệu quả của thuốc. Tuy nhiên, khi các cơ quan pháp chế tìm cách đảm bảo rằng những thuốc có tiềm năng độc tính cao không được đưa ra thị trường, thì họ luôn luôn phải cân nhắc giữa tiềm năng độc tính với lợi ích có thể có. Do vậy, độc tính có thể chấp nhận được đối với một tác nhân chống ung thư có hiệu quả không thể được cho phép, thí dụ như đối với một thuốc uống chống thai. Ngoài ra vì lý do bất buộc, chỉ có số ít bệnh nhân được điều trị trong các cuộc nghiên cứu tiền tiếp thị và người ta không thể phát hiện được các phản ứng có hại hiếm gặp, nên trách nhiệm đầu tiên để phát hiện và báo cáo các tác dụng đó là phải do thầy thuốc làm sáng thông qua việc sử dụng các hệ thống quốc gia khác nhau để báo cáo tác dụng có hại, như

là các hệ thống do Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc tại Hoa Kỳ và Ban An toàn về thuốc ở Anh. Việc công bố một phản ứng có hại mới được công nhận có thể trong một thời gian ngắn khích lệ nhiều báo cáo tương tự, trước đây đã bị bỏ qua.

Để phòng ngừa các phản ứng có hại của thuốc trước tiên phải hết sức nghi ngờ rằng sự xuất hiện một triệu chứng hoặc một dấu hiệu mới có thể liên quan tới thuốc. Việc giảm liều hoặc ngừng thuốc có nghi vấn thông thường sẽ làm sáng tỏ vấn đề về các phản ứng độc phụ thuộc vào nồng độ. Các thầy thuốc cần phải làm quen với những phản ứng có hại phổ biến của thuốc họ dùng và nếu có nghi ngờ, thi nên tham khảo y văn.

**Bảng 85-1. Những biểu hiện lâm sàng của các phản ứng có hại của thuốc**

#### I. Nhiều hệ thống

- A. Sốt
  - Các penicillin
  - Novobiocin
  - Acid p - aminosalicylic
  - Amphotericin B
  - Các thuốc kháng histamin
  - Các cephalosporin
  - Các barbiturat
  - Phenytoin
  - Quinidin
  - Các sulfamid
  - Các Iodur
  - Thiouracil
  - Phenolphthalein
  - Methyldopa
  - Asparaginaza
  - Bleomycin
  - Procainamid
- B. Luput ban đỏ do thuốc
  - Acebutolol
  - Hydralazine
  - Procainamid
  - Isoniazid
- C. Bệnh huyết thanh

Aspirin
Các penicillin
Streptomycin
Các Sulfamid
Propylthiouracil
D. Phản vệ
Bromsulfolphthalin
Các penicillin
Các cephalosporin
Streptomycin
Dextran
Dextran sắt
Procain
Insulin
Demeclocycline
Các thuốc có iod hoặc thuốc cản quang
Lidocain
<b>II. Nội tiết</b>
A. Các rối loạn của các test chức năng tuyến giáp.
Các thuốc uống tránh thụ thai
Bromsulfolphthalin
Phenindion
Các Iodua
Tolbutamid
Chlorpropamid
Lithi
Acetazolamid
Các muối vàng
Dimercaprol
Clofibrat
Các phenothiazin (lâu dài)
Phenybutazon
Các sulfamid
Phenytoin
B. Hội chứng giống bệnh Addison
Busulfan
C. To vú dân ông
Các estrogen

Testosteron	B. Tăng kali-huyết
Spirostanolacton	Spirostanolacton
Digitalin	Triamteren
Reserpin	Amilorid
Methyldopa	Các thuốc độc hại tế bào
Isoniazid	Các corticosteroid (ngừng dùng thuốc)
Ethionamid	Succinylcholin
Griseofulvin	Quá liều digitalin
D. Chứng chảy sữa (còn có thể gây ra vô kinh)	Các muối kali của các thuốc
Methyldopa	Các chế phẩm kali kể cả những chế phẩm thay thế muối.
Các phenothiazin	Lithi
Reserpin	C. Hạ kali-huyết
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng	Các thuốc lợi tiểu
Dexamphetamin	Lạm dụng thuốc nhuận tràng
E. Rối loạn chức năng sinh dục	Các corticosteroid
1. Xuất tinh giảm.	Amphotericin B
Guanethidin	Nhiễm kiềm do chất kiềm gây ra
Debrisoquin	Insulin
Bethanidin	Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu
Thioridazin	Carbencoxolon
2. Ham muốn tình dục giảm và liệt dương	Gentamycin
Thuốc uống tránh thụ thai	Tetracyclin bị biến chất
Thuốc an thần	Vitamin B12
Thuốc trầm tính mạnh	D. Nhiễm acid do chuyển hóa
Lithi	Paraldehyde (bị biến chất)
Methyldopa	Phenformin
Clomidin	Acetazolamid
<b>III. Chuyển hóa</b>	Spirostanolacton
A. Hạ natri-huyết	Các salicylat
1. Lạm loãng	E. Tăng calci-huyết
Vincristin	Các chất kháng acid với kali có thể hấp thụ được
Cyclophosphamid	Vitamin D
Clorpropamid	Các thiazid
Các thuốc lợi tiểu	F. Tăng acid uric-huyết
2. Mất muối	Các thiazid
Các thuốc lợi tiểu	Chlorthalidone
Các corticosteroid (ngừng dùng thuốc)	Acid ethacrynic
Các thuốc thục	
Mannitol	

Furosemid	Các barbiturat
Aspirin	Phenylbutazone
Các thuốc độc tế bào	Phenytoin
Ăn uống quá nhiều	Các sulfamid
Fructosa (tiêm tĩnh mạch)	Phenoxyphthalain
G. Tăng đường huyết	Các penicillin
Các corticosteroid	Allopurinol
Các thuốc uống tránh thai	Các iodua
Chlorthalidon	Các bromua
Acid ethacrynic	Acid nalidixic
Các thiazid	C. Ban đỏ da dạng hoặc hội chứng Steven-Johnson
Furosemid	Các sulfamid
Diazoxid	Các barbiturat
Hormon tăng trưởng	Phenylbutazone
H. Loạn chuyển hóa porphyrin trầm trọng	Chlorpropamide
Các barbiturat	Các thiazid
Clordiazepoxide	Các sulfon
Meprobamat	Phenytoin
Các sulfamid	Ethosuximide
Các estrogen	Các salicylat
Các thuốc viên tránh thai	Các tetracycline
Chlorpropamide	Codeine
Phenytoin	Các penicillin
Glateithimid	D. Ban đỏ nốt
Griseofulvin	Các penicillin
Rifampin	Các sulfamid
I. Tăng bilirubin-huyết	Các thuốc uống chống thụ thai
Rifampin	E. Phát ban cố định do thuốc
Novobiocin	Phenoxyphthalain
IV. Thuốc về da	Các barbiturat
A. Viêm da tróc	Các sulfamid
Các penicillin	Các salicylat
Các sulfamid	Phenylbutazone
Các barbiturat	Quinin
Phenytoin	Captopril
Phenylbutazone	F. Viêm da ánh sáng
Các muối vang	Các tetracycline, đặc biệt demeclocycline
Quinidin	Griseofulvin
B. Hoại tử bong, biến đổi bong nước nhiễm độc.	

Các sulfamid	L. Ban dạng Liken
Các sulfonylura	Chlorpropamid
Các thiiazid	Các muối vàng
Furosemid	Các thuốc chống sốt rét
Các phenothiazin	PAS
Acid malidoxic	Methyldopa
Các thuốc uống chống thư thai	Các Phenothiazin
Chlordiazepoxid	M. Eczema (viêm da tiếp xúc)
G. Mề đay	Các thuốc chống vi khuẩn bôi tại chỗ
Aspirin	Các thuốc gây tê bôi tại chỗ
Các penicillin	Các kháng histamin bôi tại chỗ.
Các sulfamid	Các chất bảo quản kem và thuốc xịt
Các barbiturat	Lanolin
H. Các ban không đặc hiệu	N. Trứng cá
Ampicillin'	Các steroid đồng hóa và androgen
Các barbiturat	Các corticosteroid
Allopurinol	Các bromua
Phenytoin	Các iodua
Methyldopa	Các thuốc uống tránh thai
L. Những thay đổi về sắc tố	Isoniazid
ACTH	Troxidone
Busulfan	V. Huyết học
Phenothiazin	A. Giảm toàn thể huyết cầu
Tăng vitamin A	(Thiếu máu không tái tạo)
Các thuốc uống chống thư thai	Chloramphenicol
Các muối vàng	Phenytoin
Chloroquin và các thuốc chống sốt rét khác	Mephenytoin
Cyclophosphamid	Trimethadion
Bleomycin	Phenylbutazon
J. Rụng tóc, lông	Oxyphenbutazon
Các thuốc độc tế bào	Các muối vàng
Ethionamid	Mepacrin
Heparin	Quinacrin
Các thuốc uống chống thư thai (ngừng dùng thuốc)	Kali perchlorat
K. Ban xuất huyết (xem thêm ban xuất huyết do giảm tiểu cầu)	Các sulfamid
Các corticosteroid	Các thuốc độc tế bào
Aspirin	B. Mất bạch cầu hạt (xem cả giảm toàn thể huyết cầu)
	Chloramphenicol

Các sulfamid	Phenobarbital
Phenylbutazone	Triamteren
Các muối vàng	Trimethoprim
Indometacin	Các thuốc uống chống thụ thai
Propylthiouracil	E. Thiếu máu tan huyết
Methimazol	Methyldopa
Carbimazol	Levodopa
Các phenothiazin	Acid mefenamic
Các thuốc độc tế bào	Mephalan
Tolbutamide	Isoniazid
Cotrimoxazol	Rifampin
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng	Sulfamid
Captopril	Các penicillin
C. Giảm lượng tiêu cầu, loạn chức năng tiêu cầu (xem thêm giảm toàn thể huyết cầu)	Các cephalosporin
Quinidin	Insulin
Quinin	Quinidin
Furosemid	Chlorpromazine
Chloorthalidon	Phenacetin
Thiazid	Acid p-aminosalicylic
Các muối vàng	Dapsone
Cotrimoxazol	Procainamid
Aspirin	F. Thiếu máu tan huyết (trong thiếu O6 PD)
Indometacin	Các thuốc chống sốt rét như trimetaphenicol
Phenylbutazone	Dapsone
Oxyphenbutazone	Acid nalixidic
Chlorpropamide	Nitrofurantoin
Acetazolamide	Các sulfamid
Phenytoin và các hydantoin khác	Aspirin
Methyldopa	Phenacetin
Carbamazepine	Acid f-aminosalicylic
Digitoxin	Quinidin
Novobiocin	Vitamin C
Carbenicillin	Vitamin K
D. Thiếu máu hồng cầu không bì	Cotrimoxazol
Các chất đối kháng folat	Probencid
Cotrimoxazol	Procainamid
Phenytoin	G. Bệnh hạch bạch huyết
Primidon	Phenytoin

Primidon	Carbenoxolone
H. Tăng bạch cầu	Phenylbutazone
Lithi	Indometacin
Các corticosteroid	Propanolol
I. Tăng bạch cầu và eosin	Mannitol
Erythromycin estolate	Diazosid
Các sulfamid	Minoxidil
Chlorpropamide	Verapamil
Acid p-amino salicylic	E. Loạn nhịp tim
Imipramine	Các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm
Nitrofurantoin	Hormon tuyến giáp
Procarbazine	Digitalin
Methotrexate	Quinidin
VII. Tim mạch	Procainamid
A. Chứng đau thắt tăng lên	Verapamil
Vasopressin	Atropine
Oxytocin	Propanolol
Ergotamine	Guanethidine
Methysergide	Emetin
Ngừng dùng propanolol	Các kali đẩy trong khi dùng
Thyroid quá mức	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Các chất chẹn alpha	Các phenothiazin, đặc biệt
Hydralazine	thioridazine
B. Bệnh cơ tim	Lithi
Emetin	Các kháng cholinesterase
Các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm	Papaverine
Các phenothiazin	Daunomycin
Lithi	Adriamycin
Các sulfamid	Lincomycin (tiêm tĩnh mạch)
Daunorubicin	F. Hạ huyết áp (xem cả loạn nhịp tim)
Adriamycin	Nitroglycerin
C. Viêm màng ngoài tim	Các phenothiazin
Procainamid	Morphine
Hydralazine	Các thuốc lợi tiểu
Metysergide	Máu có citrus
Emetin	Levodopa
D. Tích dịch hay suy tim xung huyết	Nifedipine
Các estrogen	Verapamil
Các steroid	G. Tăng huyết áp

Các thuốc uống chống thụ thai	Chlorambucin
Các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm	BCNU
Ngừng thuốc clonidin	Procainthiazin
Các chất ức chế monoamin oxidaza với các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm	Busulfan
Các chất chống trầm cảm b vòng với các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm	Melphalan
Các corticosteroid	Cyclophosphamid
ACTH	Azathioprin
Phenylbutazone	Methotrexat
H. Bệnh huyết khối tắc mạch	Mitomycin C
Các thuốc uống chống thụ thai	Các sulfamid
<b>VII. Hô hấp</b>	
A. Xung huyết mũi	E. Phổi phổi
Reserpine	Heroin
Guanethidin	Methadon
Isoproterenol	Hydrochlorothiazid
Các thuốc uống chống thụ thai	Propoxyphen
Lạm dụng thuốc tân mao	Chất cản quang
<b>VIII. Dị ứng, ruột</b>	
B. Ức chế hô hấp	A. Loạn máu răng
Các aminoglucozid	Tetracycline
Các polymixin	B. Tăng sản lợi
Trimethaphan	Phenytoin
Các thuốc an thần	C. Loét miệng
Các thuốc ngủ	Aspirin
C. Tắc đường dẫn ra khí (co thắt phế quản, hen, xem thêm phần v)'	Isoproterenol (dưới da)
Các thuốc chẹn beta	Các thuốc độc tế bào
Các thuốc chống viêm không steroid như aspirin, indomethacin	Pancreatin
Các thuốc tiết cholin	Tim gentian
Tartrazine (thuốc có phẩm màu vàng)	D. Rối loạn vị giác
Các penicillin	Penicillamine
Streptomycin	Các biguanid
Pentazocin	Griseofulvin
<b>D. Các thâm nhiễm phổi</b>	
Amiodaron	Metronidazol
Nitrofurantoin	Lithi
Methysergid	Rifampin
Bleomycin	Captopril
<b>E. Khô miệng</b>	
	Các thuốc kháng cường cholin
	Levodopa
	Các thuốc chống trầm cảm b vòng

Clonidin	Ca clor carbonat
Methyldopa	Bari sulfat
F. Viêm tủy tuyền nước bọt	Các nhựa trao đổi ion
Phenybutazon	Sắt II sulfat
Guanethidin	L. Hấp thụ kim
Bethanidin	Các kháng sinh có phô rộng
Bretylium	Neomycin
Clonidin	Cholestyramin
Các iodua	Colchicin
G. Loét dạ dày hoặc chảy máu	Acid p-aminosalicylic
Aspirin	Các biguanid
Phenylbutazon	Phenytoin
Indometacin	Primidon
Acid ethacrynic	Phenobarbital
Reserpin (liều cao)	Các thuốc đặc tế bào
H. Loét ruột	M. Viêm tụy
Kali clorua bọc đường	Các corticosteroid
I. Buồn nôn hoặc nôn	Các thiazid
Digitalin	Azathioprin
Các thuốc dạng thuốc phiện	Các thuốc uống chống thư thai
Các estrogen	Các sulfamid
Levodopa	Các thuốc dạng thuốc phiện
Kali clorua	Furosemid
Sắt II sulfat	acid ethacrinic
Aminophyllin	N. Tổn thương tế bào gan lan tỏa
Các tetracyclin	Halothan
J. Ỉa chảy hoặc đau bụng	Methoxyflurane
Lincomycin	Methyldopa
Clindamycin	Isoniazid
Các kháng sinh có phô rộng	Rifampin
Magie trong các thuốc kháng acid	Acid aminosalicylic
Guanethidin	Ethionamid
Debrisoquin	Phenytoin và các hydantoin khác
Methyldopa	Acetaminophen (paracetamol)
Reserpin	Các salicylat
Digitalin	Allopurinol
Colchicin	Các sulfamid
Các thuốc tây	Các tetracyclin
Các tá dược lactosa	Erythromycin estolate
K. Táo bón hoặc tắc ruột	Ketoconazol
Các chất chẹn hạch	Propylthiouracil
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng	Methimazol
Các phenothiazin	Oxyphenisatin
các thuốc dạng thuốc phiện	Methotrexat
Nhóm hydroxid	

Pyridium	Lithi
Propoxyphen	Demeclocyclin
Các chất ức monoamin monoxydaza	Methoxyfluran
Natri valproat	F. Nhiễm acid ông thận
Nitrofurantoin	Tetracyclin bị biến chất
Aprindin	Amphotericin B
O. Vàng da ứ mật	Acetazolamid
Các phenothiazin	G. Sôj
Các androgen	Acetazolamid
Các steroid đồng hóa	Vitamin D
Các thuốc chống thụ thai	H. Bệnh thận tắc nghẽn
Erythromycin estolate	Trong thận: chế thuốc độc tế bào
Chlorprofamid	Ngoài thận: methysergid
Các muối vàng	I. Viêm bàng quang chảy máu
Methimazole	Cyclophosphamid
Acetohexamid	J. Loạn chức năng bàng quang
Nitrofurantoin	Các kháng cường cholin
<b>D. Thận</b>	Các chất ức chế monoamin oxydaza
A. Hội chứng hư thận	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Penicillamin	Disopyramid
Các muối vàng	X. <i>Sinh dục (xem thêm nội tiết)</i>
Phenindion	A. Carcinom âm đạo
Probencid	Diethylstilbestrol (cho người mẹ)
Captopril	B. Giảm sinh tinh trùng hoặc sinh trứng
B. Hoại tử quản cầu	Các thuốc độc tế bào
Amphotericin B	<b>X. <i>Thần kinh</i></b>
Các aminoglicosid	A. Bệnh thần kinh ngoại biên
Các polymixin	Isoniazid
Các cephalosporin	Hydralazin
Colistin	Nitrfurantoin
Các sulfamid	Vincristin
Chất iod phóng xạ cần quang	Streptomycin
Methoxyfluran	Polymixin, colistin
Cyclosporin	Clioquinol
C. Viêm thận kẽ	Phenazin
Các penicillin, đặc biệt methicillin	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Các sulfamid	Cloramphenicol
Phenindion	Procarbazin
Các thiiazid	Ethambutol
Allopurinol	Ethionamid
D. Các bệnh thận	Giacethimid
Do các thuốc giảm đau (như phenacetin)	Demeclocyclin
E. Khuyết tật cõi đặc với da niệu	Acid nalidixic
(hoặc dài thời gian sinh hư thận)	Tolbutamid
Vitamin D	Chlorpropamid

Methysergid	Indomethacin
Phenoxytoin	XIII. Mắt
Metronidazol	A. Dị ứng mắt
Clofibrate	Vitamin D
Cloroquin	Mepacrin
Perhexilin	Chloroquin
Discopyramid	Indomethacin
B. Nhược cơ tăng lên	B. Phản ứng mạc
Các aminoglycosid	Các thuốc sống chống thư thái
Các polymyxin	C. Dị ứng thần kinh
C. Các tác dụng ngoại tháp	Các phenothiazin
Các butyrophenon, như haloperidol	Các corticosteroid
Các phenothiazin	Busulfan
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng	Clorambucil
Methyldopa	D. Tăng nhãn áp
Levodopa	Các thuốc giãn đồng tử
Reserpin	Các thuốc giống thần kinh giao cảm
Metoclopramid	E. Bệnh vàng mạc
Các thuốc uống chống thư thái	Cloroquin
D. Cản động kinh	Các phenothiazin
Các amphetamine	F. Viêm dày thần kinh mắt
Các thuốc hồi sức	Chlorquinol
Các phenothiazin	Cloramphenicol
Isoniazid	Streptomycin
Lidocain	Isoniazid
Theophyllin	Ethambutol
Các penicillin	Quinin
Acid nalidixic	Các phenothiazin
Physostigmin	Penicillamin
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng	PAS
Vinoristin	Phenylbutazone
Lithi	G. Rối loạn nhìn màu
E. Dột ruột	Troxidon
Các thuốc uống chống thư thái	Các sulfamid
F. U não, già (hoặc tăng huyết áp nội soi)	Streptomycin
Các corticosteroid	Methaqualon
Các thuốc uống chống thư thái	Các barbiturat
Các tetracyclin	Digitalin
Quá liều vitamin A	Các thiadiazid
G. Nhức đầu	XIII. Tai
Hydralazin	A. Các rối loạn tiền đình
Các bromua	Các aminoglycosid
Glyceryl trinitrat	Quinin
Ergotamin (ngừng dùng thuốc)	Mustin
	B. Diếc

Các aminoglycosid	üng kích thích
Acid ethacrynic	Levodopa
Furosemid	Các thuốc giống thần kinh giao cảm
Quinin	Các corticosteroid
Bicamycin	Các chất ức chế MAO
Chloroquin	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Mustin	D. Các trạng thái ảo giác
Aspirin	Amantadin
Nortriptylin	Các thuốc ngủ, thuốc mê

#### XIV. BỆT Ở MẮNG

A. Bệnh cơ hoặc đau cơ	
Các corticosteroid	
Cholibrat	
Các thuốc uống chống thư giãn	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Amphotericin B	Meperidin
Carbenoxolon	E. Các trạng thái mê sảng hoặc lú lẫn
B. Các rối loạn xương	Digitalin
1. Loãng xương	Các thuốc kháng cuồng cholin
Các corticosteroid	Các bromua
Heparin	Các thuốc an thần và thuốc ngủ
2. Nhuyễn xương	Các phenothiazin
Các thuốc chống co giật	Các thuốc chống trầm cảm
Glutethimid	Isoniazid
Nhóm hydroxyd	Isoniazid

#### XV. CÁC RỐI LOẠN TÂM THẦN

A. Các phản ứng giống thần thần phân liệt hoặc	
dạng paranoid	
Các amphetamine	Các penicillin
Acid lysergic	Aminophyllin
Levodopa	Methyldopa
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng	F. Các rối loạn giấc ngủ
Các thuốc ức chế tế bào đơn nhân-amin	Các thuốc gây chấn an
oxydaza	Levodopa
Các bromua	Các thuốc ức chế monoamin oxydaza
Các corticosteroid	Các thuốc giống giao cảm
B. Trầm cảm	G. Tình trạng ngủ gà
Các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng lên	Các thuốc chữa lo âu
thần kinh trung ương	Các thuốc an thần mạnh
Propanolol	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Các corticosteroid	Các thuốc kháng histamin
Ngừng thuốc amphetamine	Methyldopa
Levodopa	Clomidin
C. Hỗn loạn nhẹ, thao túng hoặc các phản	Reserpin

## 66. SINH LÝ HỌC VÀ DƯỢC LÝ HỌC CỦA HỆ THỐNG THẦN KINH THỰC VẬT

### CẤU TRÚC CHỨC NĂNG CỦA HỆ THỐNG CHỨC NĂNG THỰC VẬT

Hệ thống thần kinh thực vật điều khiển cơ trơn của mạch máu và tạng, các tuyến ngoại tiết và nội tiết và các tế bào nhu mô của các hệ thống cơ quan khác nhau. Hoạt động ở mức độ dưới ý thức, hệ thống thần kinh thực vật đáp ứng nhanh và liên tục đối với mọi biến động của hàng tinh nội môi. Nhiều chức năng được điều hòa bởi hệ thống này, bao gồm cả việc phân phối dòng máu, và duy trì sự tuổi máu cho các mô, sự điều hòa huyết áp, sự điều hòa thể tích và thành phần của dịch ngoại bào, sự tiêu năng lượng của cơ thể và sự cung cấp vật chất và sự điều hòa các cơ trơn của tạng và các tuyến.

Dáp ứng của hệ thống thần kinh thực vật, cũng giống như của hệ thần kinh thân thể, được phát động tức thời và biến đổi ngay, trái ngược với tác dụng chậm hơn và kéo dài của các hormone tuần hoàn trong máu. Hệ thống thần kinh thực vật, giống như các tuyến nội tiết, điều hòa mức độ của các quá trình có hoạt tính nội tại, trong bản thân nó, trong khi hệ thống thần kinh thân thể tạo ra các đáp ứng mới. Tuy rằng một số đáp ứng của hệ thống thần kinh thực vật là khu trú, nhiều đáp ứng có tính chất lan tỏa và ảnh hưởng tới nhiều bộ phận thực hiện ở nhiều cơ quan. Mối tương quan giữa hệ thống thần kinh thực vật và hệ thống tuyến nội tiết có thể lấy tuyến tuy thượng thận làm ví dụ. Tuyến này về nhiều phương diện, giống như một neuron hậu hạch giao cảm, bài tiết một hormon (epinephrin) vào dòng máu, tới tác động lên những cảm thụ quan của adrenalin ở nhiều nơi trong cơ thể.

**CẤU TRÚC GIẢI PHẪU** Các neuron của thần kinh thực vật nằm trong các hạch ngoài hệ thống thần kinh trung ương, phát ra những sợi thần kinh thực vật hậu hạch, điều khiển các tạng, các mô của cơ thể. Hoạt tính của các sợi thần kinh thực vật thi được điều hòa bởi hệ thống thần kinh trung ương phù hợp với những xung động đi vào. Sau khi tích

hợp ở trung tâm, một thông tin đáp ứng được phát ra theo thần kinh thực vật điều hòa sự hoạt động của đa số hệ thống cơ quan phù hợp với nhu cầu của cơ thể với tư cách một tổng thể. Những đường liên hệ giữa vỏ não với những trung tâm thực vật trong trục thần kinh phối hợp luồng thần kinh thực vật đi ra với những chức năng trí tuệ cao cấp.

**SỰ KHÉP BIỆT GIỮA GIAO CẨM VÀ PHÓ GIAO CẨM** Neuron tiền hạch của hệ thống thần kinh phó giao cảm rời hệ thống thần kinh trung ương trong những dây thần kinh số nào số 3,7,9 và 10 và trong các dây thần kinh cùng số 2 và 3, trong khi neuron của hệ thần kinh giao cảm rời từ sống giữa đồi lưng 1 và thắt lưng 2. Những đáp ứng với kích thích giao cảm và phó giao cảm thường là đối lập nhau, ví dụ tác dụng ngược nhau trên nhịp tim và nhu động ruột. Những đáp ứng đối lập này đã được phối hợp chặt chẽ với nhau trong hệ thống thần kinh trung ương, khiến cho những biến đổi chung kết của hoạt tính giao cảm và phó giao cảm, thường là ngược nhau, khiến cho sự điều hòa bằng đáp ứng thần kinh thực vật trở nên chính xác hơn là chỉ có riêng một hệ thống hoạt động.

**Chất truyền đạt thần kinh** Acetylcholin (ACh) là chất dẫn truyền thần kinh tiền hạch của cả hai phần của hệ thống thần kinh thực vật, cũng là chất dẫn truyền thần kinh hậu hạch của những neuron phó giao cảm. Những dây thần kinh bài tiết ACh được gọi là tiết cholin. Norepinephrin (NE) là chất dẫn truyền thần kinh của những neuron hậu hạch giao cảm, những dây thần kinh này gọi là tiết adrenalin. Những neuron hậu hạch giao cảm điều khiển tuyến mồ hôi (và có thể là một số mạch máu nuôi cơ nương) lại thuộc loại tiết cholin.

### HỆ THỐNG THẦN KINH THỰC VẬT VÀ TÙY THƯỢNG THÂN

**CATECHOLAMIN** Cả ba chất catecholamin tự nhiên, NE, epinephrin (E) và dopamin, hoạt động như chất truyền đạt thần kinh trung ương. NE, chất dẫn truyền thần kinh của những dây hạch cũng của hậu hạch giao cảm, có tác dụng địa phương, ở những vùng lân cận, sát chỗ được bài tiết. E là hormon lưu thông trong máu của tuyến tuy thượng thận, ảnh hưởng tới quá trình chung trong cơ thể. Cũng còn có một hệ thống tiết dopamin ngoại vi nhưng chưa

được xác định chi tiết.

**Sinh tổng hợp** (hình 66-1) Các catecholamin được tổng hợp từ axit amin tyrosin, chất này sau đó bị hydroxyl hóa để tạo dihydroxyphenylalanin (dopa), khử carboxyl tạo dopamin và hydroxyl hóa ở vị trí beta của chuỗi bên tạo NE. Bước khởi đầu, sự hydroxyl hóa tyrosin, không thể và được điều hòa sao cho tổng hợp dopa phù hợp với bài tiết NE. Sự điều hòa này được thực hiện bằng việc kiểm soát số lượng và hoạt tính của tyrosin-hydroxylaza. Trong tủy thượng thận và trong những neuron trung ương, dùng E như là chất dẫn truyền thần kinh, NE bị N-methyl hóa bởi enzym phenylethanolamin-N-methyltransferaza (PNMT). Phần lớn máu tuổi này thường có chứa nhiều corticoid do vô thương thận bài tiết, và vì rằng PNMT của thượng thận thi bị điều hòa bởi glucocorticoid, khả năng sản xuất E của tủy thượng thận có thể có liên quan với vị trí chiến lược của nó trong vô thương thận.

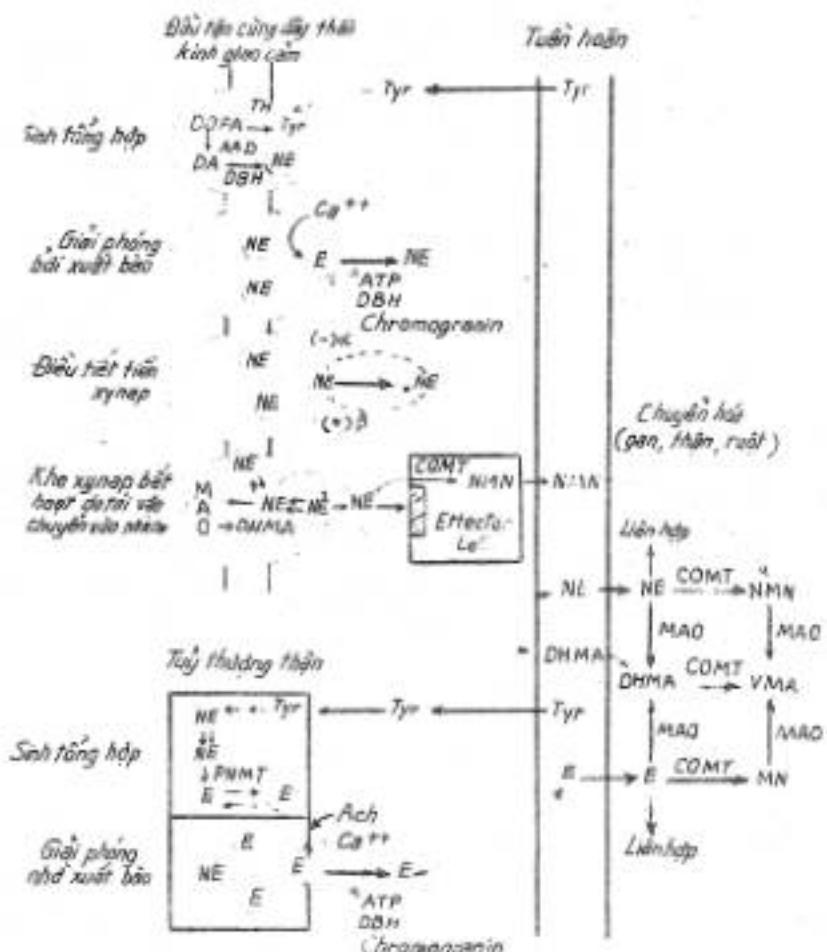
**Chuyển hóa của catecholamin** (hình 66-1). Chuyển hóa catecholamin phần lớn nhờ vào sự O-methyl hóa ở nhóm metahydroxyl và sự khử amin oxy hóa. O-methyl hóa ở nhóm được xác thực bởi enzym catechol-O-methyltransferaza (COMT), còn khử amin oxy hóa thì bởi monoamin oxydaza (MAO). COMT trong gan và thận cần cho chuyển hóa của catecholamin tuần hoàn. MAO, một enzym của ty lạp thể có mặt trong hầu hết các mô, kể cả đầu tần cùng của dây thần kinh, có vai trò ít quan trọng hơn đối với chuyển hóa của catecholamin tuần hoàn, nhưng lại quan trọng trong việc điều hòa số lượng catecholamin dự trữ trong những đầu tần cùng của dây thần kinh giao cảm ngoại vi. Nhưng metanephrin và acid 4-hydroxy-3-methoxyacetic (VMA) là những sản phẩm cuối cùng chủ yếu của chuyển hóa E và NE. Acid homovanillic (HVA) là sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa dopamin.

**Tích lũy và giải phóng catecholamin** Cả trong tủy thượng thận và trong đầu tần cùng của dây thần kinh giao cảm, catecholamin đều được tích lũy dưới dạng hạt nội bào và được giải phóng bằng phương pháp xuất bào (exocytosis). Kho dự trữ lớn trong các mô này là một dự trữ sinh lý học quan trọng đảm bảo cung cấp một số lượng catecholamin cần thiết khi cơ thể phải đối mặt với những kích thích mạnh.

**Tủy thượng thận** Mô ưa chrom của tủy thượng thận trong cả đôi tuyến thượng thận của người bình thường nặng khoảng 1g và chứa đựng khoảng 6mg catecholamin, trong đó 85% là E. Catecholamin được duy trì ở nồng độ cao trong hạt dự trữ (ưa chrom) nhờ sự vận chuyển tích cực của màng hạt và nhờ một phức hợp dự trữ nội bào, hình như gồm ATP, calci và một protein đặc hiệu của hạt (chromagranin A). Sự giải phóng catecholamin, dưới tác dụng của ACh của những sợi tiềnbach giao cảm, xảy ra sau khi luồng calci gây ra sự hòa tan màng của hạt dự trữ và màng của tế bào, sau đó màng của tế bào ở điểm hòa tan khép lại, dồn toàn bộ phần chúa bên trong của hạt vào khe ngoại bào, hoàn tất quá trình xuất bào (hình 66-1). Mỗi ngày, khoảng 2 đến 10% của catecholamin dự trữ trong tủy thượng thận được đổi mới.

**Đầu tần cùng của giao cảm ngoại vi** Những đầu tần cùng của dây thần kinh giao cảm ngoại vi tạo thành một mạng lưới hoặc một đám rối, từ đó có các sợi tần cùng đến tiếp xúc trực tiếp với các tế bào thực hiện. Tất cả NE trong các mô ngoại vi đều nằm trong các đầu tần cùng của dây thần kinh giao cảm và những mô có nhiều thần kinh chi phối chứa tối 1 đến 2 microgram trong một gram mô. NE tích lũy ở đầu tần cùng nằm trong những túi nhỏ nội bào, tương đương với những hạt ưa chrom của tủy thượng thận. MAO trong ty lạp thể của đầu tần cùng có vai trò quan trọng trong việc điều hòa tại chỗ nồng độ của NE (hình 66-1). Amin dạng trong những túi nhỏ nội bào không bị oxy hóa khử amin, nhưng amin ở trong bào tương thì bị khử amin thành những chất không hoạt tính. Sự giải phóng (NE) ra khỏi đầu tần cùng xảy ra dưới tác dụng của điện thế hoạt động lan truyền trong các sợi dây thần kinh giao cảm tần cùng (hình 66-1).

**XYNAP NORON-TẾ BÀO HIỆU ỨNG TIẾT ADRENALIN NGOẠI VI** **Vận chuyển vào noron** Đầu tần cùng của dây thần kinh giao cảm ngoại vi có một hệ thống vận chuyển amin, vận chuyển tích cực các amin từ dịch ngoại bào vào. Nhiều amin tự nhiên và tổng hợp tham gia vào quá trình này. Việc vận chuyển và tái vận chuyển của NE, bài tiết tại chỗ, vào neuron chấm dứt tác dụng truyền đạt thần kinh và tham gia vào việc giữ hàng định dự trữ NE (hình 66-1).



Mô hình 66-1. Sinh tổng hợp, giải phóng và chuyển hóa catecholamin. Phần trên của sơ đồ sinh tổng hợp đềuとに cùng của dây thần kinh giao cảm, những chỗ phình trên hình tượng trưng cho những đoạn phình được phát hiện nhờ kỹ thuật mổ hóa huỳnh quang, nơi có năng độ cao của chất dẫn truyền thần kinh. Quá trình sinh tổng hợp, giải phóng điều tiết và tái vận chuyển vào neuron được trình bày theo thứ tự chỉ là để chứng minh cho những giả thiết trong cơ thể mà thôi, chúng xảy ra xen kẽ nhau. Phần dưới trình bày về bao ua chrom của dây thần giao cảm (TH=tirosin hydroxylaza, AAD=acid-amino-decarboxylaza, DA=dopamin, DBH=dopamin beta-hydroxylaza, NE=norepinephrin, PNMT=phenylethanolamin-N-methyltransferaza, E=epinephrin, COMT=catechol-O-methyltransferaza NMN=normetanephrin, MAO=monoamin oxydaza, DHMA=acid 3,4-dihydroxymandelic, VMA=acid 3-methoxy-4-hydroxyphenylalanic).

**Điều tiết tiều xynap** Nhiều yếu tố có ảnh hưởng vào mối liên quan giữa dẫn truyền xung động thần kinh với giải phóng NE. Nhiệt độ thấp, acid béo, cholestrol, làm giảm số lượng NE giải phóng bởi những xung động giao cảm. Nhiều tác nhân hóa học tác động lên đầu tần cùng giao cảm (được gọi là

tiền xynap) làm thay đổi sự dẫn truyền giao cảm bằng cách làm thay đổi số lượng NE được giải phóng dưới tác dụng của những xung đột thần kinh. Điều tiết tiều xynap có thể là ức chế hoặc tăng cường. Một số chất điều tiết, ví dụ catecholamin và ACh, có thể vừa ức chế vừa tăng cường giải phóng NE,

những tác dụng ngược nhau này là do thông qua những cảm thụ với adrenalin hoặc với cholin gây ra. Những chất gây ức chế giải phóng NE gồm có: các catecholamin (chất cảm thụ alpha), ACh (chất cảm thụ muscarin), dopamine (chất cảm thụ D2), histamin (chất cảm thụ H2), serotonin, adenosin, encephalin và prostaglandin. Những chất tăng cường tiền synap gồm catecholamin (chất cảm thụ beta), ACh (chất cảm thụ nicotin) và angiotensin II. Ý nghĩa tổng quát của điều tiết tiền synap cũng như tầm quan trọng của các yếu tố còn đang được nghiên cứu.

**CHẤT CẢM THỤ VỐI ADRENALIN Ở TIỀN XYNAP** Catecholamin làm giải phóng NE do tác động lên chất cảm thụ alpha tiền synap trong một hệ thống điều hòa ngược âm tính cổ điển. Có thể điều hòa ngược bị phức tạp hóa bởi những chất cảm thụ beta tăng cường giải phóng NE. Có hai giả thuyết được nêu lên để giải thích bằng cách nào những tác dụng đối lập nhau của alpha và beta lại tích hợp được với nhau trong điều kiện sinh lý. Một giả thuyết cho rằng tác dụng thông qua chất cảm thụ beta xảy ra với những nồng độ thấp, trong khi thông qua chất cảm thụ alpha xảy ra ở những nồng độ cao hơn. Vì vậy, khi kích thích nhẹ thần kinh giao cảm, làm nồng độ NE trong khe synap thấp, thì tác dụng điều hòa ngược đương tính qua beta mạnh hơn, làm tăng cường giải phóng NE.

Ngoài ra, khi thần kinh giao cảm bị ở mức độ mạnh hơn, nồng độ NE trong khe synap cao, có thể điều hòa ngược âm tính qua cảm thụ alpha chiếm ưu thế, bài tiết NE sẽ bị ức chế. Theo giả thuyết kia, cảm thụ beta tiền synap nhạy cảm với E hơn là với NE. Vì vậy, E lưu thông trong máu có thể kích thích beta gây tăng bài tiết NE và làm dẫn truyền giao cảm.

**CHẤT CẢM THỤ CHOLIN TIỀN XYNAP** Một đã chứng minh được cả tác dụng ức chế lẫn tăng cường của ACh lên giải phóng NE, nhưng tác dụng ức chế của ACh, thông qua cảm thụ muscarin, với nồng độ ACh thấp, có lẽ thường xảy ra trong điều kiện sinh lý, nên có ý nghĩa sinh lý học quan trọng hơn. Tác dụng ức chế ngoài vi của ACh lên truyền đạt thần kinh qua adrenalin này có thể làm tăng cường những biến đổi đối lập của các dòng phó giao cảm và giao cảm từ trung tâm di ra, thường có mặt trong rất nhiều đáp ứng sinh lý học.

**ĐIỀU HÒA TRUNG TÂM ĐỒNG GIAO CẢM THƯỢNG THẬN DI RA** Những trung tâm giao cảm của não đồng giao cảm di ra bắt nguồn từ cấu tạo lưới của trám hành và của cầu não và những trung tâm ở trong vùng dưới đồi. Những sợi di xuôi từ những trung tâm này chuyển nơron ở sừng bên của tủy sống sang những nơron tiền hạch giao cảm. Những trung tâm giao cảm của não có hoạt tính nội tại, nhưng được điều hòa bởi nhiều kích thích, bao gồm những xung động di từ những vùng cao nhất của não (vô não, hố viền, vùng dưới đồi) và di từ các trung tâm dưới vô khác và những biến đổi tinh chất vật lý và hóa học của dịch ngoại bào, bao gồm nồng độ các hormone và các chất khác tuần hoàn trong máu. Những trung tâm cao hơn, có liên hệ với não, phối hợp đồng giao cảm di ra với những chức năng trí tuệ cao cấp, những phản ứng xúc cảm và những nhu cầu của hàng định nội môi. Tuy nhiên, những nét chính của những kích thích giao cảm thượng thận mạnh là những đáp ứng tổng quát (phản ứng đánh trả hoặc bỏ chạy của Cannon) và những biến đổi kín đáo trong đồng giao cảm di tới những hệ thống cơ quan khác nhau, ảnh hưởng tới nhiều chức năng tự chủ.

**MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỆ THỐNG THẦN KINH GIAO CẢM VÀ TỦY THƯỢNG THẬN** Hoạt tính của hệ thống thần kinh giao cảm và sự bài tiết của tủy thượng thận thì ngang bằng nhau nhưng không phải luôn luôn hòa hợp với nhau. Trong điều kiện kích thích giao cảm mạnh, chẳng hạn bị rét, vận động thể lực mạnh, thì tủy thượng thận tăng cường dân dã và làm tăng hiệu quả sinh lý học của kích thích giao cảm. Trong những hoàn cảnh khác thì hệ thống thần kinh giao cảm và tủy thượng thận bị kích thích độc lập đối với nhau. Đáp ứng với tổ thể thẳng đứng chẳng hạn, chủ yếu là hệ thống thần kinh giao cảm, trong khi hạ đường huyết chủ kích thích riêng tủy thượng thận.

Điều hòa giao cảm đối với hệ tuần hoàn. Hệ thống thần kinh giao cảm có vai trò chủ yếu trong điều hòa tuần hoàn. Cảm thụ áp suất trong các động mạch thân thể và động mạch phổi và trong các tĩnh mạch luôn luôn điều hòa áp suất trong mạch; những xung động di ra, sau khi dừng lại và tích hợp trong não, điều hòa hoạt tính giao cảm để duy trì huyết áp và dòng máu tới các vùng quan trọng (hình 22-2).

CÁM THU ÁP LỰC CỦA ĐỘNG MẠCH Huynh áp tăng lên kích thích những cảm thụ của xoang động mạch cảnh và quai động mạch chủ. Những xung động đáp ứng, sau khi dừng lại ở trong nhân đơn độc của não, ức chế các trung tâm giao cảm não (hình 66-2). Cung phản xạ áp lực trên tạo ra một vòng điều hòa ngược âm tính làm cho sự tăng huyết áp lại dần tối sự ức chế dòng giao cảm từ não ra. Con đường tiết noradrenalin tương tác nhân độc tham gia vào việc ức chế giao cảm đi ra. Con đường ức chế tiết noradrenalin này bị kích thích bởi những tiết adrenalin có tác dụng alpha lên trung ương và có thể là cơ chế tác dụng của những thuốc hạ huyết áp, như clonidin chẳng hạn, chất này hoạt hóa đáp ứng hạ áp thông qua cảm thụ áp lực (chương 196). Ngược lại, khi huyết áp giảm, những xung động di xuống làm giảm sự ức chế trung ương, kết quả là dòng giao cảm đi ra tăng lên và huyết áp động mạch tăng lên.

**ÁP SUẤT TĨNH MẠCH TRUNG TÂM** Những cảm thụ nằm trong thành những tĩnh mạch lớn và trong xoang cũng tham gia điều hòa dòng giao cảm đi ra. Khi huyết áp tĩnh mạch tăng lên, nó kích thích những cảm thụ này làm loại trừ các trung tâm giao cảm, còn khi huyết áp tĩnh mạch trung tâm giảm thì dòng giao cảm đi ra bị tăng lên. Người ta chưa biết được rõ cơ chế tiếp nối ở trung tâm, nhưng biết rằng những xung động đi ra được dẫn truyền trong dây phế vị (hình 66-2).

**DÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GIAO CẨM.** Trên lâm sàng, người ta đánh giá hoạt tính giao cảm bằng cách định lượng catecholamin trong huyết tương và catecholamin và các sản phẩm chuyển hóa của nó ở trong nước tiểu. Định lượng catecholamin và các chất chuyển hóa của nó có ích cho việc chẩn đoán pheochromocytoma. (chương 226).

**Catecholamin huyết tương**: Có thể định lượng catecholamin trong huyết tương ngoài bằng những kỹ thuật dùng enzym phóng xạ hoặc bằng sắc ký cột có bộ phận phát hiện bằng điện. Định lượng catecholamin huyết tương cho ta những chỉ số về hoạt tính của hệ thống thần kinh giao cảm và của nút thường thận và đã được áp dụng rộng rãi để đánh giá hoạt tính giao cảm trên tim sphyng người. Tuy nhiên lại có những yếu tố làm thay đổi mối tương quan giữa nồng độ catecholamin huyết tương

với trạng thái hoạt động và hệ thống thần kinh giao cảm, chúng làm giảm lợi ích của việc định lượng catecholamin huyết tương. Trên lâm sàng, định lượng catecholamin huyết tương chỉ được giới hạn trong thăm dò những người bệnh thiếu năng thần kinh thực vật (chương 219) và đôi khi những người nghi là bị pheochromocytoma (chương 326). Nồng độ NE huyết tương có số nằm trong giới hạn từ 150 đến 350 pg/ml, nồng độ E có số nằm trong khoảng 25 đến 50 pg/ml. Thời gian bán hủy của NE khỏi dòng máu khoảng 2 phút. Nồng độ NE huyết tương bị ảnh hưởng rõ rệt của nhiều yếu tố, kể cả bởi tư thế, do đó, cần phải qui định cụ thể những điều kiện khi lấy máu định lượng. Theo qui ước, máu để định lượng NE có số phải được lấy từ tĩnh mạch sau khi người bệnh đã nằm ngửa, thư giãn 30 phút.

Nồng độ E huyết tương cũng phụ thuộc vào trạng thái thể chất và tinh thần của người bệnh. Thay đổi của E huyết tương trong tư thế đứng thường nhỏ. Ngược lại, hạ đường huyết và những chấn thương tinh thần lại làm nồng độ E huyết tương tăng rất lớn.

Ngoài vai trò truyền đạt thần kinh trong hệ thống thần kinh trung ương, dopamin còn là chất ức chế hoạt động của xoang cảnh và các hạch giao cảm. Người ta tin rằng có hẳn một hệ thống tiết dopamin ngoài vi riêng biệt. Dopamin gây ra một loạt những đáp ứng không thể giải thích bằng việc kích thích những cảm thụ adrenalin kinh điển được; nó làm giảm sự thắt thực quản dưới, làm chậm sự vận chuyển khỏi dạ dày, gây giãn động mạch thận và mạc trực tràng, làm ngừng bài tiết aldosteron và tăng cường bài tiết natri khỏi thận. Người ta chưa hiểu rõ lắm về cơ chế của tác dụng *in vivo* của dopamin. Dopamin có

về không phải là một hormone tuần hoàn. Tuy chưa đưa được một bằng chứng không chối cãi được nào về những sự thâm kinh tiết dopamin ngoại vi, nhưng những sối như vậy có thể có trong thận. Hiện thế nữa, thận còn bài tiết quá nhiều dopamin ra nước tiểu (khoảng 200 µg trong 24 giờ) khiến cho không thể giải thích là do nồng độ từ huyết tương vào được. Sự khử carboxyl của dopa, có nhiều trong huyết

tương (1500 pg/ml) có thể là nguồn gốc của dopamin trong nước tiểu. Khử carboxyl của dopa còn có thể là cơ chế của tác dụng tiết dopamin ở thận và những nơi khác. Như vậy, bản chất của hệ thống tiết dopamin ngoại vi còn chưa được sáng tỏ, nhưng sự tồn tại của những mô chỉ đáp ứng duy nhất với dopamin thì có vẻ là có thật.

Hình 66-2. Điều hòa giao cảm đối với tuần hoàn. Chất cảm thụ trong tĩnh mạch và động mạch bị kích thích bởi tăng áp suất, những nung động thần kinh truyền vào được dẫn theo các dây thần kinh số não số 9 và 10. Kết quả cụ thể của những nung động di vào này, sau khi dừng lại ở não, là tăng giao cảm từ trung tâm để ra bờ ức chế phản xạ điều hòa huyết áp bao gồm cả nhận đệm đặc (+ = kích thích; --- = ức chế)



## CHẤT CẢM THU ADRENALIN

Catecholamin tác động lên các tế bào đích bằng cách tương tác với những chất cảm thụ nằm trên màng tế bào. Khi bị catecholamin kích thích tế bào, khi chất cảm thụ adrenalin bị kích, nó khởi đầu một loạt những biến đổi nội bào, mà kết quả là là một đáp ứng có thể do nhận được. Những hợp chất gây lên đáp ứng được gọi là chất chủ vận; những chất ngăn chặn sự tương tác giữa chất chủ vận với chất cảm thụ được gọi là tác nhân phong bế chất cảm thụ adrenalin hoặc chất đối kháng.

Có hai loại đáp ứng chính đối với catecholamin phản ánh sự hoạt động của hai chất cảm thụ adrenalin, được gọi là alpha và beta. Những chất chủ vận và chất đối kháng chọn lọc có thể, trong khi gây ra hoặc phong bế hiệu quả sinh lý do tác động lên một

chất cảm thụ này, lại không ảnh hưởng tới những chất tác động lên chất cảm thụ kia. Cả hai loại chất cảm thụ sau này lại được chia thành những phân loại, gây ra những chức năng khác nhau và tiếp nhận hoặc bị ức chế khác nhau.

**CHẤT CẢM THU ALPHA.** Chất cảm thụ adrenalin alpha gây ra co mạch, giãn ruột và giãn đường tiêu hóa. E và NE là những chất chủ vận của chất cảm thụ alpha có khả năng tương đồng nhau. Người ta cũng phân biệt hai phân loại alpha 1 và alpha 2. Thoát dầu, những chất cảm thụ adrenalin alpha ở trên màng sau xynap hoặc sau khớp nối của tế bào cảm thụ được gọi là alpha 1 trong khi những chất cảm thụ ở tiền khớp của những dây thần kinh cùng của thần kinh giao cảm được gọi là alpha 2. Nhiều quá trình (hậu xynap) không thần kinh, có tính chất cộng xung

động, có vẻ là do chất cảm thụ alpha 2. Chất cảm thụ alpha 1 gây ra những hiệu quả cổ điển alpha bao gồm co mạch; phenylephrin và methoxatin là những chất chủ vận alpha 1 chọn lọc và prazosin là chất đối kháng alpha 1 chọn lọc. Chất dẫn truyền thứ nhì của những đáp ứng qua alpha 1 chưa được xác định chắc chắn, nhưng có thể là sự thay đổi của nồng độ calci nội bào hoặc sự chuyển hóa của phosphatidyl trong màng. Chất cảm thụ alpha 2 gây ra những ức chế tiền synap của NE, do những thần kinh giao cảm bài tiết và những đáp ứng khác bao gồm việc ức chế giải phóng ACh khỏi những sợi thần kinh tiết cholin, ức chế phân giải lipid ở những tế bào mỡ, ức chế bài tiết insulin, kích thích kết tụ tiểu cầu và, có thể là, khởi đầu sự co mạch. Những chất chủ vận chọn lọc của alpha 2 bao gồm clonidin và alpha-methylnorepinephrin; chất sau được tạo ra từ alpha-methyldopa in-vivo, chúng gây ra hiệu quả chống tăng huyết áp do tác động lên chất cảm thụ alpha 2 của những trung tâm giao cảm điều hòa huyết áp. Yohimbine là một chất đối kháng chọn lọc của alpha 2. Chất dẫn truyền thứ nhì của alpha 2 là sự ức chế hoạt tính adenylyl-cyclaza và sự giảm nồng độ AMP vòng nội bào.

**CHẤT CẢM THỤ BETA CỦA ADRENALIN**  
Những hiệu quả sinh lý liên quan với đáp ứng của chất cảm thụ beta bao gồm việc tăng nhịp tim và lực co cơ tim, giãn mạch, giãn phế quản và phân giải lipid. Đáp ứng của cảm thụ alpha 2 cũng có thể được chia thành 2 loại. Đáp ứng của cảm thụ beta 1, bằng nhau đối với E và NE, gây ra kích thích tim và phân giải lipid. Chất cảm thụ beta 2 thì đáp ứng với E mạnh hơn là với NE và gây ra giãn mạch và giãn phế quản. Isoproterenol và propanolol phong bế cả chất cảm thụ beta 1 lẫn beta 2. Những chất chủ vận và chất đối kháng chọn lọc tương đối được dùng trong điều trị khi đáp ứng mong muốn bao gồm cả hai loại, nhưng có một phân loại mạnh hơn. Chất dẫn truyền thứ nhì cho beta biết, nếu không nói là tất cả, của những đáp ứng của chất cảm thụ beta là AMP vòng (xem chương 67). Ở nhiều mô đã chứng minh được mối tương quan giữa số lượng chất cảm thụ beta với sự hoạt hóa adenylyl-cyclaza và giữa sự tích tụ AMP vòng nội bào với đáp ứng sinh lý. Trong khi ở một vài hệ thống sự hoạt hóa hệ thống enzym theo trình tự bao gồm sự phosphoryl hóa qua AMP vòng đi đôi với sự kích thích chất cảm thụ beta và đáp ứng sinh lý, thì ở nhiều mô,

hiện tượng phản ứng phản ứng qua chất cảm thụ beta chưa được biết rõ.

**CHẤT CẢM THỤ DOPAMIN** Chất cảm thụ với dopamin, khác với chất cảm thụ alpha và beta của adrenalin, có mặt trong hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi và nhiều mô không phải là thần kinh. Hai loại chất cảm thụ của dopamin gây ra chức năng khác nhau qua những chất dẫn truyền thứ nhì khác nhau. Dopamin có khả năng là chất chủ vận cho cả hai loại chất cảm thụ; phenothiazin và thioxanthene là những chất đối kháng. Chất cảm thụ 1 của dopamin gây ra giãn mạch thận, mạc treo, mạch vành và mạch não. Tác dụng được gây ra bởi sự hoạt hóa adenylyl-cyclaza và tăng AMP vòng nội bào. Fenoldopam là chất chủ vận chọn lọc của chất cảm thụ 1 của dopamin. Chất cảm thụ 2 của dopamin ức chế sự dẫn truyền trong hạch giao cảm do tác động lên màng tiền synap (hình 66-1), ức chế giải phóng prolactin khỏi tuyến yên, và gây nôn. Chất dẫn truyền thứ nhì cho một số quá trình đáp ứng với dopamin 2 là do ức chế adenylyl-cyclaza. Những chất chủ vận chọn lọc của chất cảm thụ 2 của dopamin là bromocriptin, ergotril và apomorphin trong khi những chất butyrophenon, như haloperidol (hoạt động trong hệ thống thần kinh) và domperidone (không vượt qua được hàng rào máu-brain) và chất benzamid, sulpirid là những chất đối kháng chọn lọc của dopamin 2.

#### **TÍNH HÓA CHẤT CẢM THỤ VỚI ADRENALIN**

Những chất chủ vận và chất đối kháng của chất cảm thụ với adrenalin, được đánh dấu phỏng xạ, đã được dùng như những chất ligand để nghiên cứu chất cảm thụ với adrenalin. Kết hợp với những nghiên cứu trên tinh mẫn cảm của các mô ngoại vi, những nghiên cứu này chứng minh rằng chất cảm thụ với adrenalin thay đổi trong nhiều điều kiện sinh lý. Sự tác động kéo dài của những chất chủ vận của cảm thụ alpha và beta làm giảm số lượng chất cảm thụ tương ứng ở những tế bào đích. Tuy rằng những cơ chế hóa sinh chưa được làm sáng tỏ, sự vận chuyển của chất cảm thụ beta vào trong nội bào khi tế bào chịu tác động của chất chủ vận gợi ý rằng sự vận chuyển vào trong này đã làm giảm số lượng chất cảm thụ. Sự thay đổi của nồng độ chất chủ vận cũng ảnh hưởng lên ả tính của chất cảm thụ đối với chất chủ vận. Những cảm thụ với adrenalin có tác dụng qua adenylyl-cyclaza (chất cảm thụ beta, chất cảm thụ alpha 2) tồn tại dưới hai trạng thái có ả tính cao

và thấp: tác động của chất chủ vận làm giảm số lượng những cảm thụ có ái tính cao. Sự thay đổi ái tính này được gọi là điều hòa đồng thể. Sự thay đổi mật độ và ái tính của chất cảm thụ với adrenalin dưới tác dụng của các chất chủ vận được coi như là nguyên nhân góp phần làm giảm đáp ứng sinh lý của những mô đáp ứng khi chịu tác động kéo dài của chất chủ vận, một hiện tượng được gọi là *miễn dịch nhanh* (*sachyphylaxis*) hoặc *giảm cảm* (*desensitization*).

Những cảm thụ adrenalin còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác, ngoài những chất chủ vận adrenalin, cái được gọi là điều hòa không đồng thể. Sự tăng hoạt tính của chất cảm thụ alpha của adrenalin, có thể làm tăng cường đáp ứng alpha xảy ra trong môi trường lạnh. Hormon tuyến giáp làm tăng cường đáp ứng qua chất cảm thụ beta vì làm thay đổi số lượng chất cảm thụ và làm tăng hiệu quả của việc kết hợp vào chất cảm thụ với những đáp ứng sinh lý. Estrogen và progesteron làm thay đổi tính mẫn cảm của cơ tử cung đối với catecholamin do tác động lên chất cảm thụ alpha. Glucocorticoid có thể ảnh hưởng lên chức năng tiết adrenalin do đối lập với sự giảm của chất chủ vận đối với các cảm thụ của adrenalin do đó chống lại hiện tượng miễn dịch nhanh dưới tác dụng những kích thích bằng adrenalin liều cao.

Thay đổi tính mẫn cảm với catecholamin cũng có thể xảy ra do những thay đổi sau chất cảm thụ.

**SINH LÝ HỌC CỦA HỆ THỐNG GIAO CẨM - THƯỢNG THẦN** Catecholamin ảnh hưởng lên tất cả các hệ thống cơ quan chính. Các đáp ứng xảy ra sau vài giây trong những đáp ứng do hệ thống nội tiết hoặc do sự đông những hệ thống điều hòa các quá trình của cơ thể chỉ xảy ra sau nhiều phút, giờ, ngày. Hơn thế nữa, hệ thống giao cảm - thượng thận có thể đáp ứng sớm hơn những nhu cầu sinh lý. Sự tăng cường hoạt động tinh giao cảm - thượng thận trước lúc vận động thể lực năng chặng hạn, làm giảm nhẹ tác động của vận động lên nội môi.

**TÁC DỤNG TRỰC TIẾP CỦA CATECHOLAMIN**  
**Hệ thống tuần hoàn**: Catecholamin gây co mạch dưới da, niêm mạc, tạng, thận do tác động qua chất cảm thụ alpha. Vì mạch vành và mạch não co không đồng bộ nên dòng máu đi qua các khu vực này vẫn được duy trì. Ý nghĩa thích nghi của sự ưu tiên cho tim và não thi đã rõ, ở hai cơ quan này, chuyển hóa,

tối ưu với dòng máu thi cao, và việc tuồi máu liên tục là cần thiết cho sự tồn tại. Mạch của cơ xương chứa chất cảm thụ beta chỉ nhạy cảm với nồng độ thấp của E trong máu do đó dòng máu đến cơ xương lại tăng lên khi túy thượng thận hoạt hóa.

Tác dụng của các catecholamin lên tim được thực hiện thông qua chất cảm thụ beta 1, làm tăng nhịp đập, tăng lực co và tăng tốc độ dẫn truyền trong tim. Sự tăng cường co bóp của cơ tim làm cho độ thi công năng tim thất (hình 181-5) lệch sang trái và lên trên. Độ thi này trình bày mối tương quan giữa công của tim với chiều dài sợi cơ tim thất trưởng; mỗi khi chiều dài này tăng thì catecholamin lại làm tăng công của tim lên. Catecholamin còn làm tăng lưu lượng tim do gây co tĩnh mạch, làm tăng tuần hoàn tĩnh mạch và gây tăng lực nhĩ thu, do đó làm tăng thể tích tâm trương và tăng chiều dài sợi cơ tim thất. Sự tăng tốc độ dẫn truyền trong hệ thống thần kinh nội tại làm cho cơ tim thất đồng bộ hơn và do đó có hiệu quả hơn. Sự tăng tiêu thụ oxy ở cơ tim tăng lên do tim bị kích thích là yếu tố quan trọng trong bệnh sinh và trong điều trị thiếu máu cơ tim.

**Chuyển hóa**: Catecholamin làm tăng chuyển hóa. Những quá trình hóa sinh và vị trí của tạo nhiệt chưa được làm sáng tỏ ở người, ở ty lạp thể của những loài thú nhỏ, hô hấp của mô mỡ xâm không tăng lên.

**HUY ĐỘNG CƠ CHẤT**: Ở nhiều nơi, catecholamin làm tăng sự phân giải kho dự trữ, gây ra tăng cơ chất cho các phản ứng tại chỗ, chẳng hạn sự phân giải glycogen cung cấp cơ chất cho chuyển hóa của cơ tim. Catecholamin cũng làm tăng sự giải phóng các cơ chất (glucose, acid béo tự do, lactat) từ các kho dự trữ ở gan, mỡ mỡ, cơ xương, đưa vào máu tuần hoàn để sử dụng chung trong cơ thể. Tác dụng hoạt hóa các enzym xúc tác sự huy động kho dự trữ được thực hiện qua chất cảm thụ beta 1 ở mô mỡ, gây phân giải lipid, và qua chất cảm thụ alpha và beta 2 ở gan, gây phân giải glycogen và tạo đường mới. Ở xương, catecholamin làm tăng phân giải glycogen (do tác động qua chất cảm thụ beta) do đó làm tăng bài tiết lactat vào máu.

**Chất lỏng và chất điện giải**: Catecholamin tham gia vào điều hòa thể tích và thành phần của dịch ngoại bào. Tác động trực tiếp lên ống thận, NE kích thích sự tái hấp thu natri, do đó duy trì thể tích

dịch ngoại bào. Dopamin, trai tai, gây tăng bài tiết natri, E và NE làm tăng vận chuyển kali vào tế bào, do đó chống tăng kali huyết. Tác dụng của catecholamin lên chuyển hóa calci, magie và phospho thi phức tạp và phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

**Phổ tang** Catecholamin ảnh hưởng lên chức năng các tăng do tác động lên cơ trơn và biểu mô tuyến. Bàng quang và cơ trơn của ruột giãn ra trong khi các cơ thắt tửu ống lại co lại. Giao cảm cũng làm tăng co túi mật. Sự co cơ trơn dưới tác động của catecholamin giúp cho việc rụng trứng và di chuyển của trứng trong vòi trứng ở phụ nữ và cung cấp lực đẩy để phóng tinh ở nam giới. Ức chế chất cảm thụ alpha 2 của nơron tiết cholin của ruột gây ra giãn ruột. Catecholamin gây giãn phế quản do tác động qua chất cảm thụ beta 2.

**TÁC DỤNG GIÁN TIẾP CỦA CATECHOLAMIN.** Những đáp ứng sinh lý chậm đổi với catecholamin bao gồm việc thay đổi sự bài tiết hormone và sự phân phối máu, cả hai cũng có và khuếch đại tác dụng trực tiếp catecholamin.

**Hệ thống nội tiết** Catecholamin ảnh hưởng tới sự bài tiết của renin, insulin, glucagon, calcitonin, parathormon, thyroxin, gastrin erythropoietin, progesteron và có thể cả của testosterone. Sự bài tiết của mỗi hormon trên được điều hòa bởi những vòng điều hòa ngược phức tạp. Trừ thyroxin và hormon sinh dục, tất cả đều là những polypeptid không nằm dưới sự điều hòa trực tiếp của tuyến yên. Sự tham gia của hệ thống giao cảm - thường thận làm cho hệ thống thần kinh trung ương có thể điều hòa sự bài tiết của các hormon trên, đảm bảo một đáp ứng thể dịch phù hợp với nhu cầu duy trì màng tĩnh nội môi.

**RENIN.** Bộ máy cản tiêu chủ của thận nhận được rất nhiều sợi thần kinh điều hòa. Kích thích giao cảm làm tăng giải phóng renin do tác dụng trực tiếp lên chất cảm thụ beta đặc lập với những biến đổi của mạch trong thận. Phản xạ bài tiết renin khi giảm lượng máu tuần hoàn là phản xạ giao cảm, được phát động bởi sự giảm huyết áp tĩnh mạch trung tâm. Vì renin hoạt hóa hệ thống angiotensin-aldosterone, angiotensin làm co mạch, cũng có thêm tác dụng trực tiếp của catecholamin lên mạch máu, trong khi aldosterone gây tăng tái hấp thu natri bổ sung cho tác dụng trực tiếp của catecholamin lên sự tái hấp thu này. Những yếu tố phong bố chất cảm thụ beta làm giảm bài tiết renin.

**INSULIN VÀ GLUCAGON.** Những tiểu đảo tụy cũng tiếp nhận nhiều sợi thần kinh giao cảm. Kích thích thần kinh giao cảm tụy hoặc tăng nồng độ catecholamin tuần hoàn làm giảm bài tiết insulin và tăng bài tiết glucagon. Ức chế bài tiết insulin là do tác động qua chất cảm thụ alpha 2 còn tăng bài tiết glucagon là do tác động qua chất cảm thụ beta. Tác dụng phối hợp này đảm bảo sự huy động các cơ chất, tăng cường cho tác dụng trực tiếp của catecholamin lên sự bài tiết glucose từ gan và sự phân giải lipid ở gan. Tuy rằng tác dụng ức chế bài tiết insulin qua tác động lên chất cảm thụ alpha chiếm ưu thế, trong một vài trường hợp, bài tiết insulin có thể tăng lên qua cơ chế tác động lên chất cảm thụ beta.

**HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG CỦA GIAO CẢM - THƯỢNG THẬN TRONG NHỮNG TÌNH TRẠNG SINH LÝ VÀ SINH LÝ BỆNH ĐẶC BIỆT.** Dám bảo sự tuần hoàn. Hệ thống thần kinh giao cảm đảm bảo duy trì một sự tuần hoàn thích hợp. Ở tư thế đứng hoặc khi thể tích tuần hoàn giảm, sự giảm tuần hoàn tĩnh mạch và giảm những xung động từ các tiểu thể cảm áp của động mạch làm giảm tình trạng ức chế các trung tâm co mạch, dẫn tới tăng hoạt tính giao cảm (hình 66-2) và giảm trương lực thần kinh X. Kết quả là nhịp tim tăng lên và máu đến da, mồ dưới da, niêm mạc và các tạng giảm đi. Kích thích giao cảm của thận làm tăng tái hấp thu natri và thông qua tác dụng co tĩnh mạch, làm tăng tuần hoàn tĩnh mạch. Trong những trường hợp huyết áp thấp, tuy thường thận bị huy động, E làm tăng cường tác dụng của hệ thần kinh giao cảm. Sau bữa ăn, khi máu và dịch ngoại bào tập trung vào khu vực nội tạng bụng và dung cá trong lồng ruột thì thần kinh giao cảm cũng bị kích thích tương tự.

**Ü MÁU DO TIM.** Hệ thống thần kinh giao cảm cũng đảm bảo tuần hoàn trong ü máu do tim (chương 182). Sự co tĩnh mạch và sự kích thích giao cảm tim gây tăng cung lượng tim trong khi sự co mạch ngoại vi buồng động máu trực tiếp di tách tim và não. Những tín hiệu di vào không rõ ràng bằng khi chỉ có giảm thể tích tuần hoàn đơn thuần vì ở đây, áp suất tĩnh mạch thường tăng lên. Trong ü máu do tim nặng, NE có thể làm giảm tác dụng đảm bảo tuần hoàn của giao cảm.

**CHẨN THƯỜNG VÀ SỐC.** Trong chẩn thường cấp tính hoặc sốc, catecholamin của tủy thường thận bảo đảm tuần hoàn và huy động cơ chất. Ngoài ra

doan, nhưng chưa chứng minh được, rằng hệ thần kinh giao cảm cũng bị hoạt hóa. Trong giai đoạn mạn tính, sau chữa sau chấn thương, catecholamin tham gia vào sự huy động cơ chất và tăng cường mức chuyển hóa.

**VẬN ĐỘNG THỂ LỰC** Sự hoạt hóa giao cảm trong vận động thể lực làm tăng cường cung lượng tim, duy trì dòng máu và đảm bảo cung cấp cơ chất đủ đáp ứng nhu cầu tăng lên. Những yếu tố thần kinh trung ương, như là phản xạ trước lúc vận động chẳng hạn, và những yếu tố tuần hoàn, như là sự giảm áp suất tĩnh mạch chẳng hạn, phát động phản xạ giao cảm. Trong vận động thể lực vừa phải thì chỉ riêng thần kinh giao cảm bị hoạt hóa, trong vận động thể lực nặng, cả tủy thượng thận cũng bị hoạt hóa. Tình trạng thích nghi cả trong lúc nghỉ cũng như trong lúc vận động, gắn liền với sự giảm hoạt tính giao cảm.

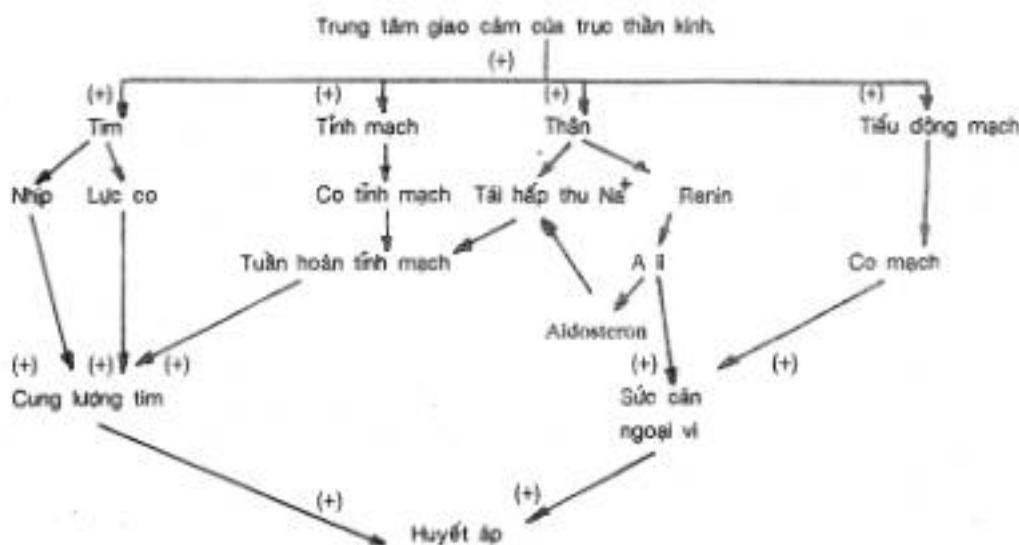
**HẠ ĐƯỜNG HUYẾT** Hạ đường huyết gây tăng bài tiết tủy thượng thận rõ rệt. Khi mức đường huyết xuống thấp hơn mức nhịn đói qua đêm thì những neuron cảm với glucose sẽ làm tủy thượng thận đột ngột tăng bài tiết. Bài tiết đặc biệt tăng cả khi đường huyết thấp dưới mức 50 mg/dL, lúc ấy nồng

độ E trong huyết tương tăng gấp 25-50 lần mức bình thường, làm cho gan tăng bài tiết glucoza, tăng bài tiết acid béo tự do, làm giảm bài tiết insulin và ức chế cơ chế sử dụng glucose của các tế bào cơ. Nhiều biểu hiện của hạ đường huyết, như tim nhanh, đánh trống ngực, cảm thẳng thần kinh, run rẩy, mạch đập mạnh, chỉ là kết quả của tăng bài tiết E.

**BÌ LẠNH** Hệ thần kinh giao cảm có vai trò đặc biệt trong việc duy trì thân nhiệt bình thường khi sống trong môi trường lạnh. Những thể cảm thụ ở da và hệ thống thần kinh trung ương phản ứng lại với sự giảm nhiệt độ bằng cách hoạt hóa vùng dưới đồi và những trung tâm thần kinh khác làm tăng hoạt tính giao cảm. Kích thích giao cảm dẫn tới eo mạch dưới da, làm giảm tỏa nhiệt. Sinh nhiệt đột ngột tăng lên do run, tăng chuyển hóa và tăng huy động cơ chất. Sự thích nghi với lạnh làm cho sinh nhiệt chuyển hóa tăng lên dưới tác động của kích thích giao cảm.

**Chế độ ăn** Nhịn đói ức chế còn ăn nhiều lại kích thích hệ thần kinh giao cảm. Giảm hoạt tính giao cảm khi đói có thể gây ra giảm mức chuyển hóa, tim đập chậm và huyết áp hạ. Tăng hoạt tính giao cảm khi ăn nhiều có thể gây tăng mức chuyển hóa.

**Hình 66-3. Tác dụng của hệ thần kinh giao cảm lên huyết áp. Kích thích (+) thần kinh giao cảm gây tăng huyết áp do tác dụng lên tim, tĩnh mạch, thận và tiểu động mạch. Kết quả chính của kích thích giao cảm là làm tăng cả cung lượng tim lẫn sức cản ngoại vi. (Theo J.B. Young, L. Landsberg, trong P. Sleight et all (eds). *Scientific Foundations of Cardiology*. London: Heinemann, 1981.)**



**THIẾU OXY** Thiếu oxy mạn tính thường kèm kích thích hệ thống giao cảm - thường thận và một vài biến đổi tim mạch trong thiếu oxy có thể có liên quan với catecholemin.

## SỰ THAM GIA CỦA HỆ THẦN KINH GIAO CẢM TRONG MỘT SỐ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ

**TĂNG HUYẾT ÁP** (Xem thêm chương 29 và 196) Như được trình bày trong hình 66-3, điều hòa huyết áp động mạch bao gồm mạch máu, tim và thận. Hệ thần kinh giao cảm làm tăng sức cản ngoại vi do kích thích trực tiếp lên mạch cản và do hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin. Tăng cung lượng tim là do tăng lực co cơ tim và tăng tuần hoàn tĩnh mạch, yếu tố sau là kết quả của co tĩnh mạch và tăng tái hấp thu natri ở thận. Tác dụng của tích lũy natri làm giảm khả năng bù trừ của thận đối với tăng huyết áp. Những tác nhân kháng adrenalin làm hạ huyết áp do tác dụng vào nhiều khâu như được trình bày trong hình 66-3.

Hệ thần kinh giao cảm ít nhất cũng có vai trò cho phép trong tăng huyết áp (chương 29). Dù huyết áp tăng, hoạt tính hệ thần kinh giao cảm vẫn không bị ức chế ở người bệnh tăng huyết áp và sự điều hòa phản xạ bị canh trở một phần là do tăng ngưỡng kích thích của các cảm thụ áp suất. Thêm vào đó, tính mẫn cảm của mạch ngoại vi đối với NE lại bình thường hoặc tăng lên. Sự duy trì hoạt tính của hệ giao cảm ở người bệnh tăng huyết áp được chứng minh bởi tác dụng hạ áp của các tác nhân kháng adrenalin.

Trong lúc điều trị tăng huyết áp bằng thuốc giãn mạch và lợi tiểu, hệ thần kinh giao cảm có thể bị kích thích do sự hạ áp suýt cả trong tĩnh mạch lẫn trong động mạch (hình 66-2). Hoạt tính giao cảm tăng, ngoài việc gây tăng nhịp tim còn chống lại thuốc hạ áp bằng cách hoạt hóa nhiều hệ thống đáp ứng như được trình bày trong hình 66-3. Vì vậy những tác nhân kháng adrenalin có vai trò "cơ bản" trong điều trị của hầu hết người bệnh tăng huyết áp.

**ĐAU THẤT NGỤC** (Chương 189) Kích thích giao cảm làm tăng tiêu thụ oxy ở cơ tim do tăng nhịp tim, tăng lực co cơ tim và tăng áp suất trên thành tim. Vì vậy cơn đau thắt thường xuất hiện trong những tình trạng có liên quan với kích thích giao

cảm như vận động thể lực, ăn, chịu lạnh. Thuốc phong bế beta có ích trong điều trị cơn đau thắt ngực (chương 29) vì làm giảm kích thích của giao cảm đối với tim. Cơ mạch do tác động qua chất cảm thụ alpha cũng có thể tham gia vào việc co mạch vành.

**CƯỜNG NĂNG TUYẾN GIÁP** (chương 324) Nhiều biểu hiện ngoại vi gợi ý về một tình trạng kích thích thần kinh giao cảm. Sự tăng đáp ứng với kích thích chất cảm thụ beta một phần có thể do tác dụng của cường năng giáp lên cảm thụ này. Hormon tuyến giáp ở một số mô, ở một số loài, làm tăng số lượng các chất cảm thụ, ngay cả khi không tăng số lượng thi công làm tăng sự gắn của chất cảm thụ vào selenyl-cyclaza, gây tăng AMP vòng lâm cho đáp ứng với catecholamin tăng lên. Vì thừa hormon tuyến giáp không ức chế hệ thần kinh giao cảm (nồng độ NE trong huyết tương của người ngộ độc tuyến giáp vẫn ở mức "bình thường", dù gây ra một đáp ứng sinh lý bị khuếch đại). Nhiều biểu hiện cường giao cảm ở ngoại tuyến giáp đã giảm đi khi điều trị bằng những tác nhân phong bế beta.

**HẠ ÁP KHI ĐỨNG** (Chương 29). Việc duy trì được huyết áp ở tư thế đứng phụ thuộc vào khởi lượng máu tuần hoàn, tuần hoàn tĩnh mạch và vào sự toàn vẹn của hệ thần kinh giao cảm. Vì vậy, hạ áp khi đứng thường phản ánh sự thiếu hụt thể tích dịch ngoại bào hoặc giảm phản xạ tuần hoàn. Nhiều bệnh của hệ thần kinh như bệnh Tabes, bệnh sống túy, bệnh dái thảo đường, có thể làm hư hỏng phản xạ giao cảm do đó có thể gây hạ áp khi đứng. Mặc dù tất cả các tác nhân kháng adrenalin đều có thể làm hư hỏng phản xạ giao cảm đối với tư thế hạ áp khi đứng thường chỉ thấy rõ với những thuốc ức chế sự dẫn truyền bên trong hạch hoặc trong noron giao cảm.

Thuật ngữ bệnh *hở áp khi đứng vô căn* được dùng để chỉ một nhóm những bệnh có thoái hóa noron tiền hoặc hậu hạch giao cảm. Bệnh ở hệ giao cảm ngoại vi được đặc trưng bởi nồng độ NE cơ sở thấp, trong khi bệnh ở hệ giao cảm trung ương hoặc của noron tiền hạch giao cảm lại gắn liền với nồng độ NE cơ sở bình thường. Trong cả hai trường hợp, đáp ứng của NE huyết tương với tư thế đứng đều bị thiếu sót. Bệnh hở áp khi đứng do tổn thương noron tiền hạch giao cảm trong cột sống bên của

tuy sống thường kết hợp với những tổn thương thoái hóa của hạch dây não và những phần khác của hệ thần kinh. Trong trường hợp sau, được gọi là *zeo nhiều hệ thống* hoặc *hội chứng Shy-Drager*, hạ áp khi đứng thường kèm theo nhiều triệu chứng của bệnh Parkinson.

Điều trị bệnh hạ áp khi đứng, trừ những trường hợp vừa phải, thường là không đạt yêu cầu. Không có cách nào phục hồi lại được mối tương quan bình thường giữa giảm tuần hoàn tĩnh mạch với kích thích giao cảm. Làm tăng thể tích tuần hoàn bằng fludrocortisone và một chế độ ăn mặn tuy ý kết hợp với dùng thuốc tăng thích hợp và nâng đầu giường lên, sẽ duy trì được thể tích huyết tương và tuần hoàn tĩnh mạch và thường làm giảm nhẹ triệu chứng. Đối trường hợp hiếm hoi, có thể đạt kết quả điều trị với những amin kiềm giao cảm (hỗn hợp clonidin).

## ĐIỀU LÝ HỌC CỦA HỆ GIAO CẨM - THƯỢNG THẦN

Có nhiều thuốc tác động lên hệ thần kinh giao cảm hoặc tương tác với những chất cảm thụ adrenalin làm tăng hoặc giảm tác dụng của catecholamin ở những mức đặc trưng khác nhau (bảng 66-1).

**AMIN KIỀU GIAO CẨM** Những amin kiềm giao cảm có thể trực tiếp hoạt hóa chất cảm thụ adrenalin (tác dụng trực tiếp) hoặc làm giải phóng NE khỏi đầu tần của những sợi thần kinh giao cảm (tác dụng gián tiếp). Nhiều amin nhân có cả hai tác dụng trực tiếp và gián tiếp.

**Epinéphrin và norapinephrin** Những catecholamin tự nhiên hoạt động chủ yếu bằng cách tác động lên chất cảm thụ adrenalin. NE được dùng để điều trị huyết áp và nâng huyết áp trong những trường hợp huyết áp thấp (chương 29). Tác dụng co mạch ngoại vi là chủ yếu tuy rằng kích thích tim cũng có. E cũng được dùng để nâng huyết áp, đặc biệt có ích trong các phản ứng dị ứng, nhất là khi có kèm phản vệ. E đối kháng với tác dụng của histamin và những chất trung gian hóa học khác trên cơ trơn của mạch và tạng và có ích trong việc điều trị bệnh co thắt phế quản.

**Dopamin** Dopamin được dùng điều trị huyết áp thấp, sốc (chương 29) và một vài bệnh tim (chương 182). Tiếp sau với tốc độ thấp nó làm tăng lực co bóp cơ tim do trực tiếp tác dụng lên chất cảm thụ

beta 1 của tim đồng thời giảm tiếp tác dụng qua việc giải phóng NE từ các sợi giao cảm tim. Với nồng độ thấp, dopamin tác động trực tiếp lên chất cảm thụ dopamin của mạch thận và mạch mạc treo, gây giãn mạch và làm tăng bài tiết natri. Tiếp sau với tốc độ cao, dopamin tác động lên chất cảm thụ alpha của adrenalin gây co mạch, tăng sức cản ngoại vi và tăng huyết áp.

**Chất chủ vận của chất cảm thụ beta Isoproterenol** là một chất chủ vận tác dụng trực tiếp lên chất cảm thụ beta, kích thích tim làm giảm sức cản ngoại vi và làm giãn cơ trơn phế quản. Nó làm tăng cung lượng tim, tăng dẫn truyền nhĩ - thất trong khi làm tăng tính tự động phát nhịp của tim thất. Isoproterenol được dùng điều trị nghẽn tim hoặc co phế quản. Dobutamin là một chất cùng loại với dopamin, có tác dụng tương đối chọn lọc với chất cảm thụ beta 1, có hiệu quả tăng lực co cơ mạnh hơn là tăng nhịp, được dùng điều trị nhồi máu cơ tim, thường thi phối hợp với thuốc giãn mạch (chương 182).

**CHẤT CHỦ VẬN CHỌN LỌC CỦA CHẤT CẨM THU BETA 2** Những chất chủ vận không chọn lọc của beta như isoproterenol hoặc epinephrin, khi được dùng điều trị co thắt phế quản đôi khi nguy hiểm do kích thích tim. Những chất chủ vận chọn lọc của beta 2 (*metaproterenol, albuterol, terbutaline* và *isoetharine*) dùng điều trị tốt hơn vì làm giãn phế quản nhưng ít tác dụng lên hệ thống tim mạch (chương 202 và 208); tính chọn lọc chỉ là tương đối, do đó, đôi khi vẫn có kích thích tim, nhất là với liều cao. *Ritodrine*, một chất chủ vận chọn lọc của beta 2 khác, được dùng làm chất an thai (cùng như terbutaline) vì làm giãn tử cung và chống đẻ non.

**Chất chủ vận của cảm thụ alpha** Phenylephrin và methoxetamin là những chất chủ vận của alpha có tác dụng trực tiếp làm tăng huyết áp do co mạch ngoại vi. Chúng được dùng để sơ bộ điều trị huyết áp thấp và những cơn mạch nhanh trên thất (chương 184), trong trường hợp sau là do làm tăng trương lực dây thần kinh số 10 qua phản xạ kích thích thể cảm thụ áp suất phenylephrin, và một hợp chất cùng tinh chất là *phenylpropanolamin*, là những thành phần thường gặp trong điều trị xung huyết (thường kết hợp với thuốc kháng histamin) trong điều trị viêm mũi dị ứng hoặc nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

**Những amin khác giống giao cảm với tác dụng hỗn hợp** Epinephrin vừa là chất chủ vận tác dụng trực tiếp lên cảm thụ beta, vừa có tác dụng gián tiếp lên thụ thể thần kinh giao cảm làm giải phóng NE nguyên thủy được dùng như thuốc giãn phế quản. Sudephedrin, một chất cùng loại với ephedrin, có tác dụng giãn phế quản yếu và được dùng để chống xung huyết mũi. Metaraminol có cả tác dụng trực tiếp lẫn gián tiếp lên thụ thể thần kinh giao cảm và được dùng để điều trị huyết áp thấp.

**Chất chủ vận dopamin** Bromocriptin, một chất chủ vận của chất cảm thụ 2 của dopamin, được dùng để chấm dứt bài tiết prolactin (chương 321). Apyromorphin, một chất chủ vận của chất cảm thụ 2 của dopamin khác, được dùng để gây nôn.

#### NHỮNG TÁC NHÂN KHÁNG ADRENALIN HOẶC KHÁNG GIAO CẢM (xem thêm chương 196).

**Những tác nhân ức chế dòng giao cảm trung ương** Những tác nhân chống tăng huyết áp methyldopa, clonidin, guanabenz, làm giảm dòng giao

Bảng 88-1. Một số thuốc thần kinh thực vật thường dùng<sup>a, b, c</sup>

Tác nhân	Chi định	Lưu lượng và đường dùng	Ghi chú
<b>CHẤT CHỦ VẬN CỦA ADRENALIN<sup>d</sup></b>			
Epinephrin Phản ứng	Sốc H/A thấp	100-500 µg dưới da (DD) hoặc tĩnh mạch (TM) dung dịch 1/1000 của muối clorua; 25-50 µg/TM chậm 5 phút 1 lần. Chuẩn độ nếu cần	Chất chủ vận không chọn lọc alpha và beta: làm tăng huyết áp (HA), nhịp tim Giãn phế quản
Norepinephrin	Sốc H/A thấp	2-4 µg NE kiêm/phút TM Chuẩn độ nếu cần	Chất chủ vận của alpha và beta Chủ yếu gây co mạch Lột ra ngoài mạch gây hoại tử
Isoproterenol	Sốc tim Mạch chậm Nghẽn Nhĩ thất Hen	0,5-5 mcg/phút TM. Chuẩn độ nếu cần Xông hít	Chất chủ vận beta không chọn lọc Tăng nhịp và lực co tim (beta 1) Bị giới hạn vì tăng nhịp tim Giãn phế quản (beta 2), còn kích thích tim
Dobutamin	CHF đaiձձց Sốc tim	2,5-25 µg/kg/phút/TM.	Chất chủ vận chọn lọc của beta 1 Tăng lực co tim hơn là nhịp tim. Cùng loại với dopamin nhưng không là chất chủ vận của dopamin

cảm dí ra do kích thích những cảm thụ alpha trung ương (cảm thụ alpha 1), gây ra giảm dòng vận mạch dí ra. Thường gặp những tác dụng phụ trên trung ương như giảm đau. Khi dùng clonidin một cách đột ngột, có thể gặp một hội chứng đặc trưng bởi hoạt động bất quá của hệ thần kinh giao cảm gây những cơn tăng huyết áp trong pheochromocytoma. Thuốc phiện cũng có thể có tác dụng kháng giao cảm trung ương, tình trạng bắt quay sau khi ngừng thuốc phiện cũng giống sau clonidin. Propantheline và reserpine cũng có thể có tác dụng kháng giao cảm trung ương nào đó.

**Những tác nhân phong bế hạch** Dẫn truyền qua hạch thần kinh có thể bị ngăn chặn bởi những thuốc phong bế synap cholin (nicotin) giữa sợi tiền hạch và hậu hạch. Những tác nhân này ức chế cả giao cảm lẫn phó giao cảm. Chỉ có zimethaphan là được dùng phổ biến trong lâm sàng để điều trị cơn tăng huyết áp khi ta muốn làm giảm lực co cơ tim và gây giảm huyết áp có điều khiển (chương 197).

Phenylephrin	HA thấp Mạch nhanh	40-180 µg/phút TM 150-800 mcg TM chậm	Chất chủ vận chọn lọc của alpha 1 chống lại HA khi gây mê tủy sống Tăng HA gây phản xạ hạ áp. Không được để HA tối đa vượt 160 mm Hg
Terbutaline	Hen	2,5-5 mg uống, ngày 3 lần, 0,25-0,5 mg DD Xông hít 4-5 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 Tác dụng beta 1 với liều cao
Albuterol	Hen	2-4 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần Xông hít 4-6 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 Tác dụng beta 1 với liều cao
Isoetharine	Hen	Xông hít 2-4 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 thêm một vài tác dụng beta 1
Meaproterenol	Hen	10-20 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần Hít xông 3-4 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 thêm vài tác dụng beta 1
Risodrin	Đè nos	100-350 µg TM; 10-20 mg uống 4-6 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của betA2 hạ kali huyết, hạ đường huyết, hạ HA, có thể làm mạch nhanh hạ đường huyết sơ sinh và hạ calci sơ sinh

#### CHẤT CHỦ VẬN CỦA DOPAMIN

Dopamina	Séc	2-5 µg/kg/phút TM (tác dụng cường Dopamin) 5-10 µg/kg/phút TM (tác dụng lên cả beta) 10-20 µg/kg/phút TM (chỉ tác dụng lên beta) 20-50 µg/kg/phút TM (chỉ tác dụng lên alpha)	Tác dụng được lý phu thuộc tiêu dùng, ở liều thấp chủ yếu gây giãn mạch mạc treo và thận Liều cao gây kích thích tim và co mạch
Bromocriptin	Vô kinh- tiết sữa	2,5 mg uống/ngày 2 hoặc 3 lần	Chất chủ vận chọn lọc của cảm thụ 2 của dopamin ức chế bài tiết prolactin
	To đầu chí	5-15 mg uống/ngày 3 hoặc 4 lần	Gây giảm hormone tăng trưởng ở một số nhỏ người bị bệnh to đầu chí

#### ỨC CHẾ ĐỘNG GIAO CẨM TỪ TRUNG ƯƠNG DI RA

Clonidina	Tăng HA	0,1-0,6 mg, uống ngày 2 lần	Chất chủ vận chọn lọc của alpha 2 Tăng cường phản xạ hạ áp Ngừng đột ngột có thể gây tăng HA do bất quá
-----------	---------	-----------------------------	--

Methyldopa Tăng huyết áp 250-500 mg uống, 6-8 giờ/lần

Bị chuyển hóa do khử carboxyl và; beta hydroxyl-hóa thành alpha-methyl-NE; tác dụng chủ yếu trung ương chọn lọc lên alpha 2

#### TÁC NHÂN PHONG BẾ NÓRON TIẾT ADRÉNALIN

Guanethidin Tăng HA 10-100 mg uống, ngày 4 lần

Tập trung vào dây tần của sợi giao cảm. Ức chế giải phóng NE làm giảm dự trữ NE, gây hạ áp khi dùng

Bretyli Rung thắt và tim nhanh 5mg/kg TM

Ngoài việc ức chế giải phóng NE còn tác dụng trực tiếp lên tính điện của cơ tim.

#### TÁC NHÂN PHONG BẾ BETA<sup>c</sup>

Propano-lol Tăng HA 40-160 mg uống, ngày 2 lần (hoặc cao hơn)

Phân giải lipid, không chọn lọc, liều dùng rất thay đổi

Dau thắt ngực 10-40 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần

Kéo dài đồi sống sau nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim 60-80 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần

Loạn nhịp tim 10-30 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần; 1-3 mg TM

Do ức chế sau alpha

Phi đại cơ tim 20-40 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần

pheochromocytoma 10-20 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần; 0,5-2 mg TM

Rụt rẩy vô căn 20-80 mg uống tid

Cường giáp 10-60 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần

Metoprolol Tăng HA 50-200 mg uống, ngày 2 lần  
Nhồi máu cơ tim 100 mg uống, ngày 2 lần

Beta 1 chọn lọc, phân giải lipid  
Kéo dài đồi sống sau nhồi máu cơ tim

Nadolol Tăng HA 80-320 mg uống, ngày 4 lần

Giữ nước, khi bệnh thận phải uống thưa ra, không chọn lọc

Dau thắt ngực 80-240 mg uống, ngày 4 lần

Phân giải lipid, không chọn lọc  
Kéo dài đồi sống sau nhồi máu cơ tim

Tirolool Tăng HA 10-30 mg uống, ngày 2 lần  
Nhồi máu cơ tim 10 mg uống, ngày 2 lần

Atenolol Tăng HA 50-100 mg uống, ngày 4 lần

Beta 1 chọn lọc, giữ nước, khi có bệnh thận phải uống thưa ra

Pindolol Tăng HA 5-30 mg uống, ngày 2 lần

Không chọn lọc, tăng mờ với hoạt tính chủ vận một phần

Dau thắt ngực 10 mg uống, ngày 4 lần

### TÁC NHẬN PHONG BẾ ALPHA

Phenoxybenzamin	Phaeochromocytoma	10-60 mg uống, ngày 2 lần Chuẩn độ nếu cần	Phong bế alpha không chọn lọc, cạnh tranh
Phentolamin	Phaeochromocytoma	5 mg TM (sau liều thử 0,5 mg)	Phong bế alpha không chọn lọc, có cạnh tranh
Prazosin	Tăng HA	1-5 mg uống, ngày 2 lần hoặc 3 lần	Phong bế alpha chọn lọc, có cạnh tranh
	CHF	2-7 mg uống, ngày 4 lần	

### TÁC NHẬN PHONG BẾ PHỐI HỢP CẢ ALPHA VÀ BETA

Labetalol	Tăng HA	100-1200 mg uống, ngày 2 lần Chuẩn độ nếu cần 20-80 mg TM (có thể tăng tối 300 mg) 2 mg/phút truyền TM	Chất đối kháng alpha và beta cạnh tranh, kháng beta mạnh hơn
-----------	---------	---	--

### CHẤT ĐỐI KHÁNG CỦA DOPAMIN<sup>†</sup>

Metoclopramide	Mất trương lực dạ dày do đồ ăn khó tiêu	10 mg uống, ngày 4 lần	Chất đối kháng cuồng dopamine với ưu thế hoạt tính chất chủ vận cuồng cholin
	Phản xạ dạ dày thực quản	10-15 mg uống, ngày 4 lần	
	Chống nôn (hỗ trợ liều ung thư)	10 mg TM	

### TÁC NHẬN PHONG BẾ HẠCH

Trimephathacin	Cơn kịch phát cao HA	1-3 mg/phút TM	Chất phong bế hạch cạnh tranh, một số có tác dụng giãn mạch ức chế cả hệ thần kinh phó giao cảm và giao cảm
----------------	----------------------	----------------	---

### CHẤT CHỦ VĂN CỦA TIẾT CHOLIN

Bethanecholin	Bí tiểu tiện (không do tắc)	10-100 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần; 5 mg DD	Chất chủ vận lên chất cảm thụ M-2
---------------	-----------------------------	--	-----------------------------------

### TÁC NHẬN KHÁNG CHOLINESTERAZA<sup>§</sup>

Physostigmine	Chất phong bế tiết cholin trung tâm	1-2 mg TM (chậm)	Amin bắc ba xâm nhập hệ thần kinh trung ương tối, có thể gây cơn o giật dùng để duy trì tác dụng trung ương của kháng bài tiết cholin của atropin hoặc tricyclic
---------------	-------------------------------------	------------------	--

Edrophonium	Tim nhang kịch phát trên thất	5 mg TM (sau 1 mg thứ)	Gây phản xạ tăng phó giao cảm, xuất hiện sớm, kết thúc nhanh, có thể có tác dụng ngược bằng atropin
-------------	-------------------------------	------------------------	---

## TÁC NHÂN PHONG BẾ TIẾT CHOLIN<sup>b</sup>

Atropin	Nhip tim chậm và HA thấp	0,4-1 mg TM 1-2 giờ	Ức chế cạnh tranh của cản thu M1 và M2, phong bế những biến đổi toàn hoàn do tăng cường dây thần kinh phế vị
---------	--------------------------	---------------------	--

- a- Tham khảo thông tin đầy đủ về viết đơn thuốc.
- b- Không có hiệu dùng cho trẻ em.
- c- Chỉ tính bấy những liều lượng và đường dùng không dùng.
- d- Chất chủ vận của dopamine được tính bấy tách riêng với lối can, cũng là chất chủ vận của adrenalin.
- e- Trên lâm sàng biểu hiện chủ yếu như những chất phong bế beta. Không phải tất cả phong bế beta đều có tác dụng FDD như tính bấy trong bảng.
- f- Những tác nhân chống co giật và chống loạn lâm thần cũng là chất đối kháng của dopamine; những tác nhân này không được nêu trong bảng.
- g- Chất ức chế cholinesterase được dùng chủ yếu để chống nhược cơ nặng (chương 338); những tác nhân này, amin bột bốn, không xâm nhập được vào hệ thần kinh trung ương và không được tính bấy trong bảng.
- h- Một số lớn dẫn chất tổng hợp của atropin đã được dùng để (1) làm giảm hoạt động cơ học và bài tiết của ống tiêu hóa và (2) tăng dung tích bằng quang. Do có tác dụng phụ nên cũng bị hạn chế sử dụng. Một số có thể được dùng làm chất phụ tá trong điều trị bệnh loét tiêu hóa.

**Tác nhân tác động lên đầu tần của thần kinh giao cảm ngoại vi** Những tác nhân phong bế neuron tiết adrenalin làm giảm hoạt động thần kinh giao cảm ngoại vi do làm giảm số lượng chất dẫn truyền thần kinh. Guanethidin, chất hàng đầu của nhóm này, tập trung vào đầu tần của thần kinh giao cảm ngoại vi nhờ có chế biến amin. Nó làm giảm sự giải phóng NE khỏi các đầu tần khi xung động thần kinh lan tới do làm giảm lượng tích lũy NE trong các hạt. Thuốc được dùng điều trị bệnh tăng huyết áp nặng dù rằng tác dụng phụ hạ áp là yếu tố hạn chế. Bretyli, một tác nhân có tác dụng tương tự guanethidin, dùng điều trị rung tâm thất (chương 184). Các guanethidin lẫn Bretyli đều bị đối kháng bởi các tác nhân tác động lên quá trình bắt amin như là amin loại giao cảm ba vòng kháng hạ áp, phenoxybenzamin, và phenothiazin. Tác dụng kháng tăng HA của guanethidin có thể bị nhanh chóng làm đảo ngược bởi những thuốc này.

Reserpine làm giảm nhẹ tác dụng của catecholamin

lên đầu tần của thần kinh giao cảm, não và tuy thượng thận. Tác dụng kháng tăng HA của nó trên người thường được gán cho việc làm giảm dự trữ NE trong các đầu tần của thần kinh giao cảm. Tác dụng giảm đau và suy sụp bệnh lý là kết quả của việc giảm NE trong thần kinh trung ương.

**Tác nhân phong bế cản thu adrenalin** Các tác nhân phong bế cản thu adrenalin chống lại tác dụng của catecholamin ở vị trí các mô ngoại vi.

Các tác nhân phong bế chất cản thu alpha của adrenalin. Phenoxycarbamyl và phenolamin được dùng chính trong điều trị pheochromocytoma (chương 326). Phenoxycarbamyl gây ra tác dụng kéo do phong bế cạnh tranh alpha, trong khi phenolamin gây ra phong bế cạnh tranh có hồi phục. Do tác dụng nhanh nhưng ngắn, phenolamin được dùng điều trị cơn tăng HA kịch phát sau khi thua catecholamin, như trong pheochromocytoma, ở những người dùng thuốc ức chế monoamin-oxydaza và trong hiện tượng bất quá sau clonidin. Cá

phentolamin và phenoxybenzamin đều kháng lại cảm thụ alpha 1 và alpha 2, tuy rằng phenoxybenzamin tác dụng lên alpha 1 nhiều hơn. Prazosin, một tác nhân phong bế chọn lọc cảm thụ alpha 1, có tính chất giống như những chất giãn mạch tiên phát, được dùng điều trị tăng HA vô căn hoặc như tác nhân giảm gánh nặng sau nhồi máu cơ tim. Vì rằng không chất nào trong các tác nhân này tác dụng lên cảm thụ beta của adrenalin, sự kích thích không bị kiềm hãm của beta có thể dẫn tới tim nhanh.

**CÁC TÁC NHÂN PHONG BẾ CẢM THỤ BETA CỦA ADRENALIN** Các tác nhân này chống lại tác dụng tim mạch của catecholamin trong các bệnh đau thắt ngực, tăng HA và loạn nhịp tim. Tác dụng tốt trong điều trị đau thắt ngực bắt nguồn từ việc làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim do làm giảm nhịp và lực co cơ tim (chương 189). Hiệu quả hạ áp của phong bế beta chưa được hiểu thấu đáo (chương 196). Giảm cung lượng tim, giảm giải phóng NE từ thần kinh giao cảm hậu hạch, giảm bài tiết renin và giảm dòng giao cảm đi ra từ trung ương có thể là cơ chế của hiện tượng trên. Tác dụng của phong bế beta trong điều trị loạn nhịp tim phụ thuộc vào việc làm giảm độ tần cực tự nhiên của các tế bào giãn nhịp trong nút xoang, và các bó dẫn truyền hung phần trong các nút xoang và nhĩ thất. Phong bế beta cũng có tác dụng điều trị triệu chứng cường giáp và làm giảm nhịp nhanh hoặc loạn nhịp tim trong bệnh phochromocytoma. Chất phong bế cảm thụ beta còn có ích trong điều trị chấn thương đầu sùn đùa run rẩy vô căn, hép do phổi đại vô căn động mạch chủ trên và có thể trong giai đoạn sau nhồi máu cơ tim. Nhiều thử nghiệm gợi ý rằng dùng chất phong bế beta kéo dài làm giảm tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim cấp. Cơ chế có thể bao gồm tác dụng chống loạn nhịp, phòng ngừa tái nhồi máu và giảm mức độ nhồi máu (chương 184 và 189).

**TÍNH CHẤT ĐƯỢC LÝ CỦA TÁC NHÂN PHONG BẾ BETA** Nhiều tác nhân phong bế beta (atenolol, acebutolol, metoprolol, nadolol, pindolol, propanolol, và timolol) đã được dùng ở Hoa Kỳ. Những tác nhân khác (alprenolol, bevantolol, oxprenolol, sotalol...) đã được dùng ở những nước khác và đang được thử dùng ở Hoa Kỳ. Tác dụng của các tác nhân này chủ yếu là ở chỗ phong bế cảm thụ beta của adrenalin. Nói chung, các tác nhân này có tác dụng làm sáng tương tự nhau.

Tuy nhiên thuốc tính khác như tác dụng chọn lọc

tên tim, tác dụng ổn định màng (gây tê tại chỗ), tác dụng kiềm giao cảm (chủ vận một phần) nội tại, và hòa tan lipid, ý nghĩa làm sáng của những tính chất mô tả thêm này không lớn lắm. Tác dụng gây tê tại chỗ rõ nhất với propanolol tuy nhiên tác dụng ổn định màng không có ý nghĩa thiết thực trong sử dụng lâm sàng. Các tác nhân phong bế beta có khác nhau trong tính hòa tan trong nước hoặc trong lipid (propanolol, metoprolol, oxprenolol) được hấp thu ở ổng tiêu hóa dễ dàng hơn, chuyển hóa ở gan, phân bố rộng hơn và xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương tốt hơn; những tác nhân hòa tan trong nước (acebutolol, atenolol, nadolol, sotalol) hấp thu khó hơn, khó chuyển hóa hơn và có thời gian bán hủy trong huyết tương dài hơn. Do đó các tác nhân hòa tan trong nước có thể dùng mỗi ngày một lần. Bệnh gan có thể kéo dài thời gian bán hủy trong huyết tương của các tác nhân hòa tan trong lipid và bệnh thận kéo dài thời gian tác dụng của nhóm hòa tan trong nước. Tính hòa tan lipid vì vậy có thể được dùng để lựa chọn loại thuốc dùng trong bệnh gan hoặc bệnh thận. Tuy các tác nhân hòa tan trong nước xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương khó hơn, những tác dụng thần kinh phụ (giảm đau, suy sụp, ho giác) vẫn có thể được gặp như với các tác nhân hòa tan trong lipid.

Một vài chất phong bế cảm thụ beta có thể có tác dụng chủ vận với alpha. Hiện tượng đó được gọi là hoạt tính kiềm giao cảm nội tại hoặc ISA. Những tác nhân có hoạt tính chủ vận một phần (pindolol, alprenolol, oxprenolol) chỉ làm nhịp tim lúc nghỉ ngơi hơi giảm hoặc không giảm nhưng ức chế mạnh sự tăng nhịp tim trong vận động hoặc sau khi dùng chủ vận beta, như isoproterenol. Hoạt tính chất chủ vận một phần có thể có tác dụng đối với những người có nhịp tim chậm lúc nghỉ ngơi. Tuy ISA cũng có thể có ích cho người bệnh suy tim thất trái, tăng sức cản đường hô hấp, người ta chưa thấy ưu thế rõ rệt của các thuốc này so với những chất phong bế beta không có hoạt tính chủ vận một phần. Pindolol có thể gây giãn mạch vừa phải, có lẽ qua kích thích những beta ngoại vi. Về lý thuyết, ISA có thể không có lợi trong điều trị ngộ độc tuyển giật tăng HA do hẹp động mạch chủ trên và con tăng HA kịch phát.

**TÁC NHÂN PHONG BẾ CHỌN LỌC BETA 1 (TIM)** Propanolol, chất dùng hàng đầu những tác nhân phong bế beta không chọn lọc cả 1 lẫn 2.

Những tác nhân phong bế beta không chọn lọc gồm iprenolol, nadolol, oxaprotilol, pindolol, sotalol và timolol. Metoprolol, acebutolol và atenolol có tính chọn lọc tương đối với beta 1. Tuy rằng các tác nhân co mạch ngoại vi, trên lâm sàng vẫn chưa thấy được ưu thế rõ rệt của các tác nhân này vì tính chọn lọc beta 1 chỉ là tương đối. Co phế quản vẫn xảy ra khi dùng tác nhân phong bế chọn lọc beta 1 với liều đầy đủ.

**TÁC DỤNG PHỤ CỦA TÁC NHÂN PHONG BẾ BETA** Bên cạnh tác dụng lên thần kinh trung ương, hầu hết phản ứng chống lại các tác nhân phong bế beta lại là kết quả của phong bế beta. Phản ứng này bao gồm việc tim chóng suy hơn ở những người bệnh mà sự bù trừ của tim phu thuộc vào tăng cường giao cảm, sự co phế quản mạch hơn ở những người hen, sự dễ bị hạ đường huyết ở những người bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (phong bế co chẽ điều hòa ngược qua catecholamin và ức chế phản xạ báo động đối với hạ đường huyết); sự tăng kali huyết ở những người bệnh đái tháo đường hoặc có urê huyết cao đi kèm với sự không chịu được kali; và sự tăng cường co thắt mạch vách và co thắt động mạch ngoại vi.

**CÁC TÁC NHÂN PHONG BẾ TIẾT ADRENALIN KHÁC** Labetalol, được dùng ở Hoa Kỳ như tác nhân chống tăng HA, là một chất đối kháng do cạnh tranh của chất cảm thụ alpha và beta của adrenalin. Tuy tác dụng phong bế beta mạnh hơn sau khi dùng thuốc đợi ngọt cũng vẫn có thể thấy hạ sốc cần ngoại vi. Sự giãn mạch có thể do hoạt tính chủ yếu một phần của labetalol lên chất cảm thụ beta 2 trong khi không có tác dụng với beta 1 (tim).

*Mesoclopramide* là một chất đối kháng dopamin có tính chủ vận gift cholin. Nó thúc đẩy co bóp dạ dày, làm tăng trương lực đoạn dưới của thực quản, tăng cường bài tiết prolactin và aldosteron và chống lại tác dụng gây nôn của apomorphin. Về mặt lâm sàng nó có ích trong việc tăng co bóp dạ dày (không có tác dụng thể như trong nhược co dạ dày do đái tháo đường), chống lại sự trào ngược dạ dày - thực quản và chống nôn khi dùng hóa trị liệu ung thư.

## HỆ THẦN KINH PHÓ GIAO CẨM

**ACETYLCHOLIN** Acetylcholin (ACh) là chất dẫn truyền thần kinh ở tất cả các hạch thần kinh tự động, ở đầu tần của sợi phó giao cảm hạch và

ở đầu tần của sợi hậu hạch giao cảm gây bài tiết mồ hôi. Enzym cholin acetyltransferaza xúc tác sự tổng hợp ACh từ acetyl-CoA, sinh ra trong đầu tần của sợi thần kinh, và từ cholin, được vận chuyển tích cực từ dịch ngoại bào vào. Trong đầu tần của sợi thần kinh tiết cholin, ACh được tích lũy trong những túi nhỏ và sẽ được giải phóng khi xung động thần kinh di tới đầu tần, gây ra khử cực và tăng dòng calci di vào.

**Chất cảm thụ của cholin** Nhiều cảm thụ của cholin có mặt trên những nơron hậu hạch, ở trong hạch và trên màng hậu synap của những tế bào đích. Những chất cảm thụ trong hạch thần kinh và trong tuy thượng thận bị nicotin kích thích mạnh hơn (cảm thụ của nicotin) còn trên các tế bào đích thì là chất alkaloid muscarin (cảm thụ của muscarin). Những tác nhân phong bế hạch chống lại các cảm thụ của nicotin trong khi atropin phong bế những cảm thụ của muscarin. Những cảm thụ của muscarin (M) sau đó được chia thành 2 loại. Cảm thụ M 1 nằm trong hệ thần kinh trung ương và có thể có trong hạch phó giao cảm, cảm thụ M 2 là cảm thụ muscarin không trên nơron, nó ở trên các tế bào cơ trơn, cơ tim và biểu mô tuyến. Bethanechol là một chủ vận chọn lọc của M 2, pirenzepin, một tác nhân đang được nghiên cứu, là chất đối kháng chọn lọc của cảm thụ M 1. Chất làm bài tiết acid của dạ dày làm giảm rõ rệt. Chất dẫn truyền thứ nhì của tác dụng muscarin có thể gồm phosphatidylinositol và ức chế hoạt tính denyiat cyclase.

**Acetylcholinesteraza** Sự thủy phân của ACh bởi acetylcholinesteraza làm mất hoạt tính truyền đạt thần kinh ở synap cholin. Enzym này (được coi là cholinesteraza đặc hiệu và thực) có mặt trong nơron và khác với butyrocholinesteraza. Chất sau này có mặt trong huyết tương và các mô không phải thần kinh và không tham gia chủ yếu vào quá trình bắt buộc hóa ACh ở những tế bào đích. Tác dụng được lý của những tác nhân kháng cholinesteraza là do ức chế acetylcholinesteraza thần kinh (thực).

**SINH LÝ HỌC CỦA HỆ PHÓ GIAO CẨM** Hệ thần kinh phó giao cảm tham gia vào sự điều hòa hệ tim mạch, ống tiêu hóa và hệ tiết niệu - sinh dục. Các mô như gan, thận, tuy và tuyến giáp cũng nhận được những sợi phó giao cảm; gọi ý rằng phó giao cảm cũng có tác dụng điều hòa chuyển hóa, tuy nhiên tác dụng điều hòa chuyển hóa của phó giao cảm không đặc trưng.

**Hệ tim mạch** Tác dụng phó giao cảm lên tim là thông qua dây thần kinh phế vị. ACh làm giảm mức độ khử cực tự nhiên của nút xoang và làm giảm nhịp tim. Nhịp tim trong mỗi tình trạng sinh lý là kết quả của tác dụng tương hỗ giữa kích thích giao cảm và ức chế phó giao cảm và hoạt tính tại chỗ của nút nhĩ thất. ACh cũng làm chậm dẫn truyền xung động thần kinh trong cơ tim nhĩ trong khi rút ngắn thời kỳ trễ, một sự kết hợp những yếu tố có thể gây ra hoặc kéo dài loạn nhịp xoang. Ở nút nhĩ thất, ACh làm giảm tốc độ dẫn truyền, làm tăng thời kỳ trễ và do đó làm giảm đáp ứng của tim thất khi rung nhĩ (chương 184). Tác dụng làm giảm lực co cơ tim của ACh có liên quan với sự ức chế tiền synap của đầu tên của giao cảm tim cũng như sự ức chế trực tiếp lên cơ tim. Cơ tim thất ít chịu ảnh hưởng vì được phân bố rất ít thần kinh phó giao cảm. Tác dụng trực tiếp lên sức cản ngoại vi có vẻ không có vai phân bố thần kinh phó giao cảm cho các mạch ngoại vi cũng không quan trọng. Tuy nhiên hệ thần kinh phó giao cảm có thể ảnh hưởng gián tiếp tới sức cản qua ức chế giải phóng NE từ các sợi giao cảm.

**Ống tiêu hóa** Phó giao cảm đến ruột thông qua dây thần kinh phế vị và thần kinh chậu hông. Hệ thần kinh phó giao cảm làm tăng trương lực của cơ trơn ống tiêu hóa, thúc đẩy nhu động và làm giảm các cơ thắt tiêu hóa. ACh kích thích ngoại tiết từ các biểu mô tuyỷ và thúc đẩy sự bài tiết gastrin, secretin và insulin.

**Hệ thống niệu đạo và hô hấp** Thần kinh phó giao cảm chậu hông điều khiển bằng quang và có quan hệ sinh dục. ACh tăng cường nhu động niệu quản, làm co cơ thắt ngoài bằng quang và làm giãn dây chậu và cơ thắt, vì vậy có vai trò chủ yếu trong phối hợp động tác tiểu tiện. Đường hô hấp nhận những sợi thần kinh phó giao cảm từ dây thần kinh phế vị. ACh làm tăng bài tiết khí phế quản và gây co phế quản.

**ĐƯỢC LÝ HỌC CỦA HỆ THẦN KINH PHÓ GIAO CẢM** Chất vận của chất ACh tự nó không có vai trò điều trị vì tác dụng quá rộng và thời gian tác dụng ngắn của nó. Những chất cùng loại với ACh khó bị cholinesteraza phân giải hơn và có phổ tác dụng hẹp hơn. Bethanechol, chất chủ vận cholin hệ thống duy nhất được sử dụng chung, kích thích cơ trơn tiêu hóa và niệu đạo nhưng tác dụng rõ yếu lên hệ tim mạch. Nó được dùng điều trị hiếu táo

khi không bị tắc đường tiêu niệu, và ít phổ biến hơn trong những rối loạn tiêu hóa xảy ra sau cắt dây thần kinh phế vị chẳng hạn. Pilocarpin và carbochole là những chất vận cholin hàng đầu được dùng trong điều trị thiên dầu thống.

**Chất ức chế acetylcholinesteraza** Chất ức chế cholinesteraza thúc đẩy tác dụng của các kích thích phó giao cảm bằng cách làm giảm sự giải hoạt hóa acetylcholin. Ứng dụng điều trị của những chất ức chế có hồi phục của cholinesteraza phụ thuộc vào vai trò của ACh như là chất dẫn truyền thần kinh trong hệ cơ xương và hệ thần kinh trung ương và gồm việc điều trị nhược cơ nông (chương 358), sự chậm đưa phong bế thần kinh cơ sau gãy mè toàn thân và chống lại nhiễm độc các chất kháng tiếc cholin trung ương. Physostigmin, một amin bậc ba, xâm nhập hệ thần kinh trung ương dễ dàng trong khi những amin bậc bốn tương ứng (neostigmin, pyridostigmin, ambenonium và edrophonium) không như vậy. Chất phospho hữu cơ phong bế cholinesteraza gây ra một phong bế cholinesteraza không hồi phục được dùng để diệt côn trùng và được quan tâm hàng đầu trong độc chất học. Đối với hệ thần kinh tự chủ, chất ức chế cholinesteraza ít được dùng điều trị rối loạn cơ trơn của ruột và chảng họng trong liệt ruột, giảm trương lực bằng quang. Chất ức chế cholinesteraza gây ra một đáp ứng ở tim và có thể có ích trong việc chiếm dài cơ tim nhanh kích phái trên thất (chương 184).

**Tác nhân ức chế tiếc cholin** Atropin phong bế chất cảm thụ muscarin mà ít có tác dụng lên dẫn truyền trong hạch thần kinh tự chủ và synap thần kinh cơ. Nhiều tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của atropin và các chất có liên quan được giải thích bằng sự phong bế synap muscarin trung ương. Chất alkaloid có liên quan, scopolamin, tương tự như atropin, nhưng gây trạng thái ngủ gà, sảng khoái và mất trí nhớ, những tác dụng khiến cho nó có thể được dùng như thuốc mê.

Atropin làm tăng nhịp tim và thúc đẩy dẫn truyền nhĩ thất, những tác dụng khiến nó có thể được dùng để chống chậm nhịp tim, nghẽn nhĩ thất có kèm tăng trương lực dây thần kinh phế vị. Thêm vào đó, atropin chống lại co phế quản do tiết cholin và làm giảm bài tiết đường hô hấp. Những tác dụng này khiến cho nó trở thành có ích trong tiền mê.

Atropin cũng làm giảm hoạt động cơ học và bài tiết của ống tiêu hóa. Mặc dù nhiều dẫn chất hoặc chất

cùng loại với atropin (như propantheline, isopropamide, glycopyrrolate) đã được đề nghị dùng cho người loét tiêu hóa tái phát và trong hội chứng ỉ chảy, việc dùng lâu dài những thuốc ẩy vẫn bị hạn chế bởi những tác dụng ức chế phó giao cảm khác như khô miệng, bí tiểu tiện. Chất ức chế chọn lọc M 1 đang được nghiên cứu, pirenepine, ức chế bài tiết dạ dày ở liều lượng chỉ có hiệu quả chống tiết cholin tối thiểu ở các mô khác; chất này có thể có ích trong điều trị loét tiêu hóa tái phát. Atropin và chất ipratropin cũng loại dùng xông hít có thể gây giảm phế quản đang được thử dùng trong điều trị hen.

## 67. HỆ ADENYL CYCLAZA

3', 5' - monophosphat vòng (AMP vòng) tác động như "chất truyền tin thứ nhì" nội bào của nhiều loại hormone peptid, và những amin sinh học, thuốc và chất độc. Do đó việc hiểu rõ hệ thống adenylyl-cyclaza là cần thiết để hiểu được cơ chế sinh bệnh và điều trị nhiều bệnh. Sự phát hiện ra vai trò của chất truyền tin thứ nhì AMP vòng đã làm phát triển sự hiểu biết của chúng ta về điều hòa nội tiết, thần kinh và tim mạch. Ngoài ra những nghiên cứu nhằm làm sáng tỏ cơ sở hóa sinh của một số bệnh tại lâm sàng ta hiểu thêm về cơ chế phản ứng điều hòa sự tổng hợp AMP vòng.

**HÓA KINH:** Những enzym tham gia vào sự hoạt động của các hormone (chất truyền tin thứ nhất) tác động qua AMP vòng được trình bày trong hình 67-1 và các hormone tác động qua cơ chế này được thống kê trong bảng 67-1. Tác dụng của những hormone này bắt đầu từ sự gắn vào chất cảm thụ đặc hiệu nằm trên mặt ngoài của màng tế bào phức hợp protein - chất cảm thụ hoặc một enzym gắn trong màng, adenylyl-rydzina, nó tổng hợp AMP vòng từ ATP. Trong tế bào, AMP vòng truyền đạt thông tin của hormone bằng cách gắn và hoạt hóa chất cảm thụ của chính nó, chất protein kinase phụ thuộc AMP vòng. Protein kinase hoạt động truyền gốc phosphat cuối cùng của nó cho cơ chất protein đặc hiệu (thường là enzyme). Sự phosphoryl hóa enzym này thúc đẩy (hoặc trong một số trường hợp lại ức chế) những hoạt tính xác định của chúng. Hoạt động thay đổi của các enzym này gây ra những tác dụng

đặc trưng của hormone trong tế bào đích.

Một nhóm thứ nhì các hormone hoạt động bằng cách gắn vào chất cảm thụ của màng và ức chế adenylyl cyclaza. Tác dụng của các hormone này, được ký hiệu bằng chữ H để phân biệt với các hormone kích thích H<sub>1</sub>, sẽ được mô tả chi tiết ở dưới đây. Hình 67-1 cũng cho thấy một vòng cơ chế hóa sinh phụ, nó giới hạn tác dụng của AMP vòng. Cơ chế này cũng có thể được điều hòa bằng hormone. Sự điều hòa này cho phép tế bào có những hoạt động tinh tế hơn do được điều hòa thêm vào cơ chế thần kinh và thể dịch.

**Vai trò sinh học của AMP vòng.** Mỗi phân tử protein tham gia vào cơ chế kéo - đẩy trong hình 67-1 là một mắt lưới điều hòa tinh đắp ứng với hormone, gây ra những tác dụng điều trị và tác dụng độc của thuốc và những biến đổi trong bệnh. Những ý nghĩa đặc biệt của sự tương tác này sẽ được thảo luận trong phần sau của chương này. Để hiểu được toàn cảnh, cần phải nghiên cứu chức năng sinh học "chất truyền tin thứ nhì" của AMP vòng. Để cho thuận tiện, những cơ chế này được trình bày trong việc giải phóng glucose từ dự trữ glycogen ở gan (hệ thống hóa sinh trong đó AMP vòng đã được phát hiện) bởi glucagon và các hormone khác.

**DẪN TRUYỀN TIN HIỆU HORMON QUA MÀNG TẾ BÀO** Tính ổn định sinh học và sự phức tạp về cấu trúc của các hormone peptid như glucagon làm cho chúng trở thành vật mang thông tin giữa các tế bào nhưng lại ngăn trở việc xâm nhập của chúng qua màng tế bào. Adenylyl cyclaza vẫn cảm với hormone cho phép nội dung thông tin của các hormone di truyền được qua màng tế bào dù rằng bản thân hormone không thể qua được.

**SỰ KIẾN ĐỊA** Bằng cách gắn vào một số nhỏ chất cảm thụ (có thể dưới 1000 cho mỗi tế bào) glucagon kích thích sự tổng hợp của một số lượng lớn phân tử AMP vòng. Những phân tử này hoạt hóa các protein kinase phụ thuộc AMP vòng, khiến hoạt hóa hàng nghìn phân tử phosphorylaza gan (không có sự phân giải glycogen) kéo theo sự giải phóng hàng triệu phân tử glucose từ một tế bào.

**ĐIỀU HÒA CHUYỂN HÓA Ở MỨC DỘ TẾ BÀO** Ngoài tác dụng kích thích phosphorylaza và làm tăng phân giải glycogen thành glucose, sự

phosphoryl hóa những protein phụ thuộc AMP vòng cung đồng thời giải hoạt hóa những enzym xác tác việc tổng hợp glycogen (glycogen synthetase) và tạo đường mới. Nhờ vậy, một thông tin hóa học, glucagon đã huy động được năng lượng của hơn một con đường chuyển hóa.

**SỰ TRUYỀN ĐẠT NHIỀU THÔNG TIN KHÁC NHAU VÀO MỘT CHƯƠNG TRÌNH CHUYỂN HÓA.** Vì adenylyl cyclaza của gan có thể được hoạt hóa bởi epinephrin (tác động qua chất cảm thụ beta của adrenalin) cũng như bởi glucagon, AMP vòng đảm bảo sự điều hòa chuyển hóa carbohydrate của gan bởi hai hormone khác nhau về mặt hóa học. Nếu không có chất truyền tin thứ nhì thì mỗi enzym tham gia vào chuyển hóa carbohydrate ở gan phải có khả năng nhận biết được cả hai hormone epinephrin và glucagon.

**PHỐI HỢP ĐIỀU HÒA CỦA NHỮNG TẾ BÀO, NHỮNG MÔ KHÁC NHAU BỞI MỘT CHẤT TRUYỀN TIN THỨ NHẤT** Trong phản xạ chiến đấu và chạy trốn đối với stress, catecholamin gắn vào chất cảm thụ beta của tim, mô mề, mạch máu và nhiều mô khác nữa, kể cả gan. Nếu như không có AMP vòng để truyền đạt hầu hết các đáp ứng của chất cảm thụ beta (nghĩa là nhịp và lực co của tim, giãn mạch cơ xương, huy động năng lượng từ dạ trù carbohydrate và lipid), một số cục lõi các enzym này phải có điểm gắn được catecholamin.

Những ví dụ tương tự về chức năng sinh học của AMP vòng có thể được dẫn ra từ những chất truyền tin thứ nhất khác được trình bày trong bảng 67-1. AMP vòng tác động như chất truyền đạt nội bào đối với mỗi hormone kể trên, truyền đạt ý nghĩa của mỗi hormone này khi chúng bám vào mặt ngoài của tế bào. Giống như một sứ giả tốt, AMP vòng đảm bảo một con đường đơn giản, tinh tế và đặc hiệu cao để truyền đạt những thông tin phức tạp và khác biệt nhau.

**ADENYLYL CYCLAZA NHẬY CẢM VỚI HORMON** Enzym cói lỗi của hệ thống này là adenylyl cyclaza nhạy cảm với hormon. Enzym này gồm có ít nhất là 5 lớp protein khác nhau, tất cả nằm trong phần hai lớp lipid của màng tế bào (hình 67-1).

Hai lớp cảm thụ hormon, Rs và R<sub>i</sub> được phơi ra mặt ngoài của màng tế bào. Chúng chứa đựng những điểm nhận biết những hormone gắn vào có tác dụng kích thích (Rs) hoặc ức chế (R<sub>i</sub>) đối với adenylyl

cyclaza.

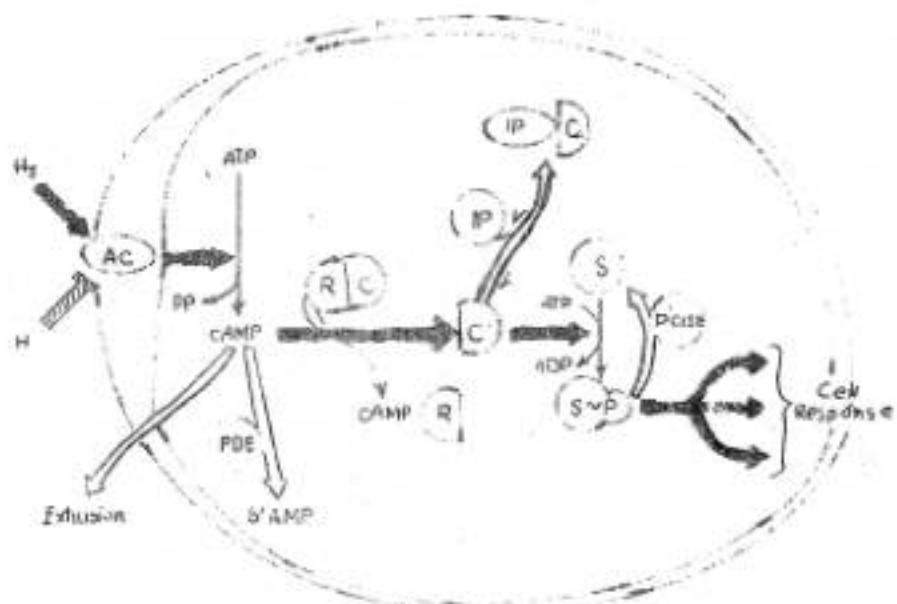
Đơn vị xúc tác của adenylyl cyclaza (AC) phơi ra ở mặt bào tửng của màng tế bào, biến đổi ATP thành AMP vòng và pyrophosphate. Hai lớp protein điều hòa gắn guanin-nucleotid cũng phơi ra ở mặt bào tửng. Những protein này, G<sub>s</sub> và G<sub>i</sub>, truyền đạt tác dụng kích thích hoặc ức chế R<sub>s</sub> và R<sub>i</sub>.

Cả hai chức năng kích thích hoặc ức chế của protein G đều phụ thuộc vào sự gắn guanosin-triphosphat (GTP) (hình 67-2). Chỉ có dạng gắn GTP của protein G mới điều hòa tổng hợp AMP vòng. Cả hai trạng thái kích thích và ức chế của AC đều không vĩnh viễn vì phosphat lần cuối của GTP trong phức chất G-GTP thường xuyên bị thủy phân và G<sub>s</sub>-GDP hoặc G<sub>i</sub>-GTP đều không thể điều hòa AC. Vì lý do đó, kích thích hoặc ức chế AC liên tục đòi hỏi G-GDP phải được liên tục tái tạo thành G-GTP. Trong cả hai con đường, phức hợp hormone - chất cảm thụ (HsRs hoặc Hir) đều đòi hỏi sự thay thế GDP bằng GTP. Cơ chế tái tạo này phản biến trong thời gian và không gian sự gắn hormone vào chất cảm thụ với sự điều hòa tổng hợp AMP vòng, sử dụng năng lượng tích lũy trong gốc phosphat cuối của GTP để khuếch đại tác dụng của phức hợp hormone - chất cảm thụ.

Sở dĩ này giải bằng cách nào những hormone khác nhau có thể kích thích hoặc ức chế sự tổng hợp AMP vòng trong cùng một tế bào. Vì rằng chất cảm thụ khác với AC, sự phân bố của chúng trên màng tế bào quyết định mức độ đặc hiệu của đáp ứng của tế bào với các tín hiệu hóa học bên ngoài. Mỗi tế bào có thể có ba hoặc nhiều hơn những chất cảm thụ ức chế khác nhau và sáu hoặc nhiều hơn những cảm thụ kích thích. Ngoài lại, tất cả các tế bào có vẻ có cùng một số lượng G và AC.

Những thành phần phân tử của AC nhạy cảm với hormon tạo ra những điểm điều khiển cho tính nhạy cảm của cùng một mô thay đổi đối với một kích thích hormon. Cả hai thành phần R và G đều quyết định sự điều hòa sinh lý đối với sự nhạy cảm đối với hormon và sự biến đổi của protein G là tồn thương đầu tiên trong bốn bệnh được thảo luận dưới đây.

**ĐIỀU HÒA TÍNH NHẬY CẢM ĐỔI VỚI HORMON** (xem thêm chương 66). Việc sử dụng nhiều lần một hormon hoặc một thứ thuốc làm cho nó kháng với tác dụng của nó tăng dần lên. Hiện tượng này được gọi bằng



Hình 67-1. AMP vòng là chất truyền tín hiệu nội bào của hormon. Hình trình bày sơ đồ một tế bào với các protein (enzym) tham gia vào sự truyền đạt tác dụng của những hormon tác động qua AMP vòng. Những mũi tên chỉ dòng thông tin từ hormon kích thích ( $H_s$ ) tới đáp ứng tế bào, trong khi những mũi tên trắng chỉ những hoạt động đối lập, kìm hãm hoặc ức chế dòng thông tin. Hormon ngoại bào kích thích ( $H_s$ ) hoặc ức chế ( $H_c$ ) enzym của màng adenylyl-cyclaza (AC) như được mô tả trong bài vở trong hình 67-2. AC biến ATP thành AMP vòng (cAMP) và pyrophosphate (PP). Nặng độ nội bào của AMP vòng phụ thuộc vào cân bằng giữa mức tổng hợp và hai quá trình loại trừ nó khỏi tế bào: thoái hóa bởi phosphodiesteraza các nucleotid vòng (PDE), biến đổi AMP vòng thành 5'-AMP và sự loại trừ khỏi tế bào bằng một hệ thống vận chuyển đối lưu năng lượng. Tác dụng nội bào của AMP vòng là thông qua hoặc được điều hòa bởi ít nhất là năm lớp protein phụ. Lớp thứ nhất, protein-kinaze phụ thuộc AMP vòng (RC), lại gồm hai phần đơn vị điều hòa (R) và xúc tác (C). AMP vòng tác dụng bằng cách gắn vào phần đơn vị R và giải phóng C khỏi phức hợp AMP vòng - R. Phần đơn vị xúc tác tự do (C) xúc tác việc vận chuyển gốc phosphat từ cùng của ATP vào những protein có chất đặc hiệu (S), tức là phosphorylaza kinase. Trong tình trạng phosphoryl hóa này (S-P), những protein có chất này (thường là enzym) mở đầu những tác động đặc trưng của AMP vòng trong tế bào (nguyên là hoạt hóa glycogen-phosphorylaza và ức chế glycogen-synthetaza). Tỷ lệ của protein có chất kinase trong tình trạng phosphoryl hóa (S-P) được điều hòa bởi hai lớp phụ protein: protein ức chế kinase (IP<sub>3</sub>) gắn lỏng lẻo vào C, làm cho nó mất hoạt tính xúc tác (IP-C). Phosphataza (paza) tái biến S-P thành S bằng cách lấy mất liên kết đồng hóa trị phosphat.

nhiều thuật ngữ khác nhau: giải mẫn cảm, tình trang phản ứng sớm hoặc dung thử.

Những hormon hoặc chất truyền đạt thần kinh gây ra giải mẫn cảm là những chất cùng chất cảm thụ đặc trưng hoặc "tương đồng". Ví dụ, dùng những catecholamin tác động qua chất cảm thụ beta làm cho cơ tim trơ khi dùng lại amin này nhưng không trơ đối với những thuốc không tác dụng qua chất cảm thụ beta. Giải mẫn cảm do cùng chất cảm thụ đặc hiệu ít nhất cũng có hai cơ chế. Thứ nhất, xảy

ra rất nhanh (trong vài phút) nhưng cũng mất đi khi không dùng hormon nữa, đó là làm cho chất cảm thụ không gắn được vào protein G, do đó làm mất khả năng hoạt hóa adenylyl-cyclaza. Quá trình thứ nhì bao gồm việc làm giảm tạm thời số lượng chất cảm thụ trên màng tế bào, được gọi là quá trình điều hòa giảm chất cảm thụ. Quá trình điều hòa giảm đòi hỏi nhiều giờ mới xuất hiện nhưng lại lâu mất đi.

Bảng 87-1. Những hormon sử dụng AMP vòng làm chất truyền tin thứ nhì

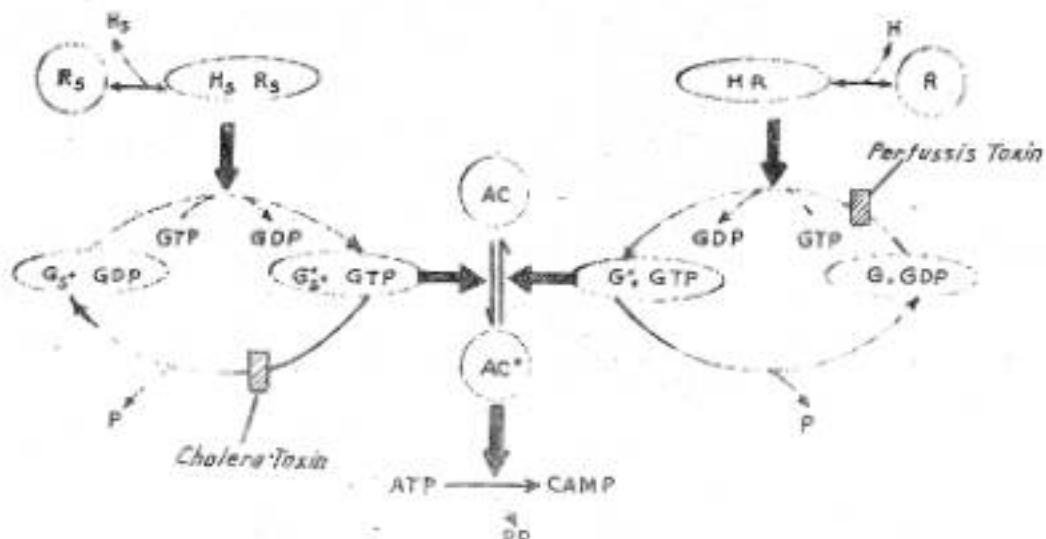
Hormon	Cơ quan/mô đích	Tác dụng đặc trưng
ACTH	Vò thượng thận	Sản xuất cortisol
Calcitonin	Xương	Giảm calci huyết thanh
Catecholamin (campsitit beta)	Tim	Tăng nhịp, lực co
HCG	Buồng trứng, tinh hoàn	Tăng bài tiết hormon steroid sinh dục
FSH	Buồng trứng, tinh hoàn	Tăng sản xuất tế bào sinh dục
Glucagon	Gan	Phân giải glycogen, bài tiết glucose
LH	Buồng trứng, tinh hoàn	Tăng sản xuất hormon steroid sinh dục
LH-RH	Tuyến yên	Tăng giải phóng LH
MSH	Da hắc tố báo	Tăng sắc tố
Parathormon	Xương, thận	Tăng calci huyết thanh, Giảm phosphat huyết thanh
PGE <sub>1</sub>	Tiểu cầu	Giảm kết dính tiểu cầu
Thyrotropin	Tuyến giáp	Tăng sản xuất và bài tiết T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>
TRH	Tuyến yên	Tăng giải phóng thyrotropin
Vasopressin	Thận	Tăng cõ đặc nước tiểu

*Ghi chú - Ở đây chỉ nêu những tác dụng đã được chứng minh rõ là do thông qua AMP vòng tuy rằng nhiều hormon ở đây có nhiều tác dụng trên nhiều cơ quan đích.*

Những quá trình giải mẫn cảm này là một phần của sự điều hòa bình thường. Khi các kích thích sinh lý mất đi, tính mẫn cảm của mô đích đổi với các phản ứng kích thích sẽ tăng lên, cũng như sự tăng mẫn cảm sau khi cắt bỏ thần kinh. Một sự liên quan lâm sàng đối với sự tăng số lượng chất cảm thụ có thể xảy ra ở người bệnh bị ngừng propanolol, một tác nhân phòng bổ beta một cách đột ngột. Những người bệnh này thường có những dấu hiệu tạm thời của sự tăng trưởng lực giao cảm (tim nhanh, HA tăng, nhức đầu, run rẩy...) và có thể có triệu chứng suy mạch vĩnh. Bạch cầu trong máu ngoại vi của những người đang dùng propanolol có số lượng chất cảm thụ beta tăng cao, số lượng này sẽ trả về bình thường một cách chậm chạp sau khi ngừng propanolol. Trynathén, sự thay đổi của số lượng chất cảm thụ của bạch cầu không gây những triệu chứng hoặc dấu hiệu trên tim mạch của sự ngừng propanolol, những chất cảm thụ trên cơ tim và các mô khác hình như

cũng có những biến đổi tương tự.

Tính mẫn cảm của các tế bào và mô đối với hormone cũng còn có thể được điều hòa bằng một cách "khác loại" một hormone khác có chung một điểm tác động trên chất cảm thụ. Sự nhạy cảm của hệ tim mạch đối với các protein tác động lên beta bởi hormone tuyến giáp là ví dụ điển hình của kiểu điều hòa khác loại này. Hormone tuyến giáp làm tăng số lượng chất cảm thụ beta của cơ tim. Sự tăng số lượng chất cảm thụ này phần nào gây ra sự tăng tính nhạy cảm của tim của chúng năng tuyến giáp đối với catecholamin. Tuy nhiên, sự kiện việc tăng số lượng chất cảm thụ beta bởi hormone tuyến giáp ở động vật thí nghiệm không làm tăng tính nhạy cảm của tim đối với catecholamin gợi ý rằng hormone tuyến giáp của tác động lên những thành phần ngoài chất cảm thụ, có thể là, nhưng cũng không chỉ là Gs. Những ví dụ khác của sự điều hòa khác loại là tác động của estrogen và progesteron làm tính nhạy cảm của cơ



**Hình 67-2. Cơ chế phản ứng của tổng hợp AMP vòng bởi hormone, chất cảm thụ hormone và protein G. Adenylate-cyclase (AC) trong dạng hoạt động của nó (AC), chuyển ATP thành AMP vòng (cAMP) và phosphoryl hóa (PP). Sự hoạt hóa và sự ức chế AC được thực hiện nhờ những hệ thống giống nhau về hình thức, được trình bày ở mảng trái và mảng phải của đồ thị. Trong mỗi hệ thống, protein G giao động giữa hai dạng không hoạt động gắn GDP (G-GDP) và hoạt động gắn GTP (G-GTP); chỉ trạng thái hoạt động mới có thể hoạt hóa hoặc ức chế AC (G<sub>s</sub>) hoặc ức chế AC (G<sub>i</sub>). Mỗi phức hợp G-GTP có một hoạt tính GTP-aza nội tại, biến nó thành phức hợp không hoạt động G-GDP. Để hoạt nổ, các phức hợp hormone - chất cảm thụ (H<sub>S</sub>-R<sub>S</sub> hoặc H<sub>R</sub>) sẽ liên lụt chuyển protein G từ trạng thái hoạt động bằng cách thay GDP bằng GTP ở điểm gắn guanidin-nucleoletid của phân tử protein G. Chỉ rõ ràng trong khi phức hợp H-R là cần thiết để gây ra hoạt hóa hoặc ức chế AC bởi G<sub>s</sub> hoặc G<sub>i</sub> thì hormone có thể sach khỏi chất cảm thụ không liên quan gì đến sự điều hòa AC, dù rằng điều này phụ thuộc vào thời gian gắn GTP của protein G thích hợp và thời gian này lại được điều hòa bởi hoạt tính GTP-aza. Có hai đặc điểm của vi khuẩn điều hòa hoạt tính của AC bằng cách xác định sự ribosyl-hóa ADP của protein G (xem trong bài). Đặc số của vi khuẩn là ức chế ATP-aza, ổn định G<sub>s</sub> ở trạng thái hoạt động và qua đó làm tăng tổng hợp AMP vòng. Ngược lại, sự ribosyl-hóa G<sub>i</sub> bởi đặc số của họ già ngăn không cho nó tương tác với H<sub>R</sub> và ổn định G<sub>i</sub> ở trạng thái không hoạt động, gắn với GDP, kết quả là đặc số họ già ngăn chặn sự ức chế AC.**

tử cung đối với tác dụng ghi nhận của các chủ yếu beta và sự tăng đáp ứng của nhiều mô đối với E-đo glucocorticoid gây ra.

Một kiểu điều hòa thứ nhì là sự kim hâm các tích thích của hormone do tác động qua R<sub>i</sub> và G<sub>i</sub> như đã được trình bày ở trên. ACh, thuốc phiện, catecholamin alpha tác động qua những R<sub>i</sub> khác nhau (muscarin, thuốc phiện hoặc cảm thụ alpha) mà làm giảm tính nhạy cảm của AC của nhiều mô đối với những hormone khác. Tuy nhiên, người ta chưa xác nhận được tầm quan trọng của sự điều hòa khác loại này trên lâm sàng, sự ức chế tổng hợp AMP vòng bởi morphin và những thuốc phiện khác

có thể gây ra những kiểu dung thử đổi với thuốc phiện. Một cách tương tự, sự ức chế này có thể gây ra hội chứng bỏ thuốc phiện.

**Gia thiểu năng tuyến tiền liệt** (xem thêm chương 336) Sự thiếu hụt di truyền của thành phần G<sub>s</sub> của AC là cơ sở phu tử của gia thiểu năng tuyến tiền liệt loại I (PHP-I). Bệnh di truyền hiếm gặp này đặc trưng bởi giảm kali huyết và tăng phosphat huyết, hormone parathyroid (PTH) huyết thanh tăng lên và sự đột kháng tác dụng chuyển hóa của PTH ngoại sinh được tăng.

PTH điều hòa bằng linh nội môi về calcit một phần do tác động lên AC của thận và xương. Dùng PTH

cho người bình thường (và cho người thiểu năng cận giáp vô căn hoặc sau phẫu thuật) làm tăng bài tiết AMP vòng theo nước tiểu. Ngược lại, PTH không làm tăng hoặc tăng không đáng kể bài tiết AMP vòng theo nước tiểu ở những người bệnh PHP-1. Sự phát hiện này gợi ý rằng PHP-1 có thể gây giảm số lượng chất cảm thụ với PTH, làm người bệnh kém khả năng tổng hợp AMP vòng.

Tuy nhiên, sự giảm chất cảm thụ với PTH chưa đủ để giải thích những trường hợp người bệnh PHP-1 cũng dễ kháng một phần nào đó đối với những hormone khác như TSH, ADH, glucagon và gonadotropin. Hơn nữa, một vài người PHP-1 đã hỏi được điều trị chống thiểu năng tuyến giáp do dễ kháng với TSH. Sự dễ kháng với những hormone khác thườngkin đáo trên lâm sàng và chỉ có thể phát hiện bằng những nghiệm pháp đặc hiệu.

Sự kiện là các hormone này sử dụng AMP vòng như chất truyền tin thứ nhì gợi ý rằng tổn thương trong PHP-1 tác động lên một khâu ngoài chất cảm thụ hormone có tác dụng chung cho tất cả các quá trình đáp ứng thông qua AMP vòng. Đối với nhiều người bệnh PHP-1, khâu đó là protein Gs. Hoạt tính Gs giảm khoảng 50% trên hồng cầu, tiểu cầu và nguyên bào sợi của da ở hầu hết bệnh nhân PHP-1. Hoạt tính Gs cũng giảm trong thận của một người bệnh PHP-1 và cũng có thể giảm ở những tế bào đích khác như xương, tuyến giáp, gan...

Nếu thiếu hoạt tính Gs là phổ biến ở người PHP-1 thì tại sao trên lâm sàng chỉ thấy nổi bật sự dễ kháng với một hormone duy nhất là PTH. Trong khi câu hỏi này chưa được trả lời một cách chắc chắn, có thể là sự đáp ứng với những hormone khác cũng tác động qua AMP vòng còn được duy trì - mặc dù thiếu Gs - là nhờ những cơ chế bù trừ khác nhau, kể cả sự tăng nồng độ các hormone này lên. Sự tăng cường PTH tuần hoàn không đủ để duy trì calci huyết bình thường có thể là do hoạt tính của PTH phụ thuộc vào Gs nhiều hơn. May thay sự giảm nhạy cảm với PTH có thể khắc phục bằng vitamin D, chất này làm cho calci và phosphat huyết thanh trở lại bình thường.

**Bệnh tè** (xem thêm chương 109). Sự tăng cường AMP vòng trong niêm mạc ruột gây ra tăng bài tiết nhiều nước và chất điện giải, dẫn đến ỉ chảy trong bệnh tè. Phản khuẩn tè bài tiết một protein ngoại độc tố làm tăng tổng hợp ở hầu như tất cả các tế bào động vật. Trên lâm sàng, bệnh chỉ khu trú ở

ruột và độc tố không được hấp thu ở ổng tiêu hóa và do đó các mô khác không bị tác động bởi độc tố do những vi khuẩn sống trong lồng ruột này.

Khác với sự hoạt hóa AC bởi các hormone, độc tố của phản khuẩn tè gây tác dụng chậm hơn nhưng không mất đi ngay khi đã loại trừ được độc tố. Lý do của sự khác nhau này là đáng lẽ gắn lồng leo vào chất cảm thụ, độc tố của phản khuẩn tè tại liên kết với chất này bằng liên kết đồng hóa trjer làm cho thành phần protein Gs của AC bị biến đổi vĩnh viễn. Sau khi gắn, một trong các phân đơn vị peptid chui qua màng, xúc tác việc ADP ribosyl - hóa Gs nhờ NAD nội bào.

#### độc tố

$Gs + NAD \rightarrow Gs\text{-ADP-riboza} + \text{nicotinamid} + H^+$   
ADP ribosyl - hóa làm tăng tổng hợp AMP vòng, biểu hiện ra bằng sự giảm mức thủy phân của phức hợp Gs-GTP-C, chất này sống hợp AMP vòng (hình 67-2).

Cơ chế hóa sinh này giải thích vì sao ỉ chảy có thể xảy ra với một số lượng nhỏ tác nhân gây bệnh và vì sao ỉ chảy còn kéo dài sau khi vi khuẩn đã bị tẩy sạch. Hiện tượng thứ nhất xuất phát từ sự kiện là độc tố là một enzym, do đó một lượng nhỏ độc tố đủ để ADP-ribosyl - hóa một lượng đáng kể các phân tử Gs của tế bào. Sự tăng kéo dài của tổng hợp AMP vòng sau khi độc tố đã bị tẩy sạch, ít nhất là ở các nghiên cứu thực nghiệm, liên quan với tính bền vững của G-ADP-riboza. Hầu hết các tế bào hình như đều thiếu enzym tách rời ADP-riboza khỏi Gs, vì thế tác dụng của độc tố chỉ chấm dứt khi các phân tử Gs-ADP-riboza được thay thế bằng những phân tử Gs mới được tổng hợp. Sự khởi bệnh trên lâm sàng có thể còn phải đợi đến khi tế bào niêm mạc ruột đã được thay thế. Sự làm sảng sở có sở phân tử của tác dụng độc tố phản khuẩn tè cung cấp một công cụ đáng giá cho việc phát hiện và đặc trưng Gs và làm chứng ta hiểu biết nhiều hơn về cơ chế hóa sinh của tác dụng hormone.

**Ho gà** (xem thêm chương 109). Cơ chế bệnh sinh phân tử của ho gà ở phế quản tương đồng chặc chẽ với tác động của tè ở ruột. Không vi khuẩn nào gây tổn thương mô, nhưng cả hai đều bài tiết ngoài độc tố làm rối loạn sự tổng hợp AdMP vòng của tế bào chủ. *Bordetella pertussis* bài tiết hai ngoại độc tố gây bệnh. Một độc tố ức chế protein mang guanin nucleotid của AC, Gi. Độc tố kia, bản thân nó là

một AC.

Cũng như độc tố tă, độc tố ho gà xác thực chuyển ADP-riboza từ NAD lên một protein của màng, ở đây là Gi. Gi được ADP-ribosyl-hóa không thể tương tác với Rs (hình 67-2) kết quả là độc tố ho gà ngăn cản sự ức chế AC bởi các chất gắn ức chế như là các chủ vận muscarin, alpha hoặc thuốc phiện.

Những tế bào đích chủ yếu của ho gà và quá trình phản ứng nối giữa sự ADP-ribosyl-hóa và các dấu hiệu và các triệu chứng của bệnh chưa được biết rõ. Tuy nhiên, phản ứng ADP-ribosyl-hóa cũng giúp chúng ta giải thích được một điều khó hiểu là điều trị bệnh ho gà bằng kháng sinh chỉ làm giảm một phần cường độ và thời gian kéo dài của bệnh, thay vào đó các triệu chứng vẫn còn kéo dài 3 tuần lễ hoặc nhiều hơn sau khi các vi khuẩn đã bị quét sạch khỏi đường hô hấp. Sự ADP-ribosyl-hóa của Gi (cũng như đối với Gs trong trường hợp mõ tă ở trên) không thể phục hồi nhờ enzym của tế bào. Có thể là bệnh còn tồn tại dù không có thêm độc tố nữa cho đến khi protein Gi bị biến đổi hoặc chính những tế bào chứa những protein này đã được thay thế.

Sản phẩm gây bệnh thứ nhì của *B. pertussis*, độc tố AC ở dưới dạng chun hoạt động khi nó chưa vào được tế bào chủ. Ở đây nó được hoạt hóa do gắn vào calmodulin và làm cho AMP vòng của tế bào tăng lên rõ rệt. Không giống như độc tố ho gà, độc tố AC biến mất nhanh chóng sau khi nguồn bài tiết đã bị loại trừ, enzym của tế bào phân giải enzym của vi khuẩn và AMP vòng của tế bào nhanh chóng trở về bình thường.

Trong khi hầu hết mối liên hệ giữa những hoạt động phản ứng và các bệnh do nó gây ra chưa được hiểu rõ, những thí nghiệm in-vitro cho thấy cả hai độc tố đều tác động vào chức năng của bạch cầu hạt trung tính của người, tế bào có vai trò quan trọng trong việc chống nhiễm khuẩn. Sự tăng cường AMP vòng bởi AC làm cho bạch cầu trung tính mất khả năng tiêu diệt vi khuẩn, mà nó đã ăn vào. Độc tố ho gà, thông qua Gi ADP-ribosyl-hóa hoặc phản ứng giống Gi, phong bế đáp ứng của bạch cầu trung tính (hóa hướng động, giải phóng hydrolaza của lysosom...) đối với bổ thể hoặc các yếu tố hóa hướng động khác. Một hoặc cả hai yếu tố trên khiến cho dễ mắc nhiễm khuẩn phổi, một biến chứng thường gặp của ho gà.

Bên cạnh vai trò truyền đạt tín hiệu hormone, hiểu biết về các độc tố trên còn dẫn tới những khác biệt trong ứng dụng lâm sàng. Tuy rằng việc dùng chất triết xuất toàn phần của vi khuẩn ho gà đã phòng ngừa có hiệu quả việc lây nhiễm, bản thân việc gây miễn dịch ấy lại làm cho dễ mắc những bệnh khác. Những vi khuẩn ho gà không sản xuất một trong hai độc tố lại có hại cho động vật chủ. Việc gây nhiễm bằng độc tố tinh chế vừa ngăn ngừa ho gà vừa làm giảm những bệnh do vi khuẩn khác. Những kết quả của những thử nghiệm sơ bộ trên lâm sàng đã xác nhận những tiên đoán trên.

**Bệnh than** (xem thêm chương 98). Nhiễm *Bacillus anthracis* da gây ra những tổn thương đặc trưng, hoại tử ở trung tâm, bao quanh bằng một vành da phủ. Trong khi sự xuất hiện vùng hoại tử không cần AMP vòng thì "yếu tố gây phổi" lại chính là AC. Cũng như độc tố AC của ho gà, yếu tố gây phổi, khi xâm nhập vào tế bào chủ, được hoạt hóa bởi calmodulin, làm tăng AMP vòng nội bào. Điều thú vị là trong một vài trường hợp hiếm hoi, người bệnh cuối phải trực khuẩn anthracis và bị ỉ chảy không khác gì bị tă. Trong trường hợp này, ỉ chảy có thể là do yếu tố gây phổi xâm nhập vào tế bào niêm mạc ruột, làm tăng AMP vòng và gây bài tiết nước và muối.

**AMP VÒNG TRONG Y HỌC LÂM SÀNG** Mọi số lơn hormone và chất dẫn truyền thần kinh gây tác dụng do kích thích AC và nhiều chất đối kháng được lý giải tác dụng bằng cách phong bế khả năng gắn các chất này lên các chất cảm thụ, chẳng hạn propanolol ngăn cản việc gắn vào chất cảm thụ beta của adrenalin, và cimetidine phong bế chất cảm thụ H<sub>2</sub>. Tác dụng chữa bệnh của các tác nhân trên phụ thuộc vào sự tăng hoặc giảm của nồng độ AMP vòng trong tế bào đích hoặc mô đích của người bệnh.Thêm vào đó, các chất methylxanthin (cafein, theophyllin) phong bế phosphodiesteraza của nucleotid vòng có thể gây ra một vài tác dụng chữa bệnh (như giãn phế quản) do làm tăng AMP vòng nội bào.

Trong thực hành lâm sàng, việc định lượng AMP vòng trong nước tiểu là có ích trong chẩn đoán các bệnh liên quan với PTH và bằng định nồng độ của calci. Một phần chủ yếu của AMP vòng nước tiểu được sản xuất tại tế bào óc lợn lợn dưới tác dụng của PTH. Vì vậy AMP vòng nước tiểu là một của số thuận lợi để đánh giá hiệu quả của PTH lên thận

và có thể cho thấy sự tăng PTH (trong cường nồng cản giáp), hoặc giảm PTH (trong thiếu nồng cản giáp) hoặc sự đe kháng của cơ quan đích đối với PTH (trong PHP-1) (chương 336).

Tuy nhiên, ngày nay tầm quan trọng của AMP vòng trong y học vẫn là dễ hiểu được cơ chế điều hòa trong bình thường và trong bệnh và chế tạo ra các thuốc mới. Nghiên pháp AC hiện nay được dùng phổ biến trong sàng lọc những hợp chất kích thích hoặc phong bế những chất cảm thụ của adrenalin, histamin và nhiều peptid khác. Chất cảm thụ hormone không phải là điểm đặc hiệu và quan trọng duy nhất trong cơ chế điều hòa thông qua AMP vòng; có vẻ là những protein khác trong hình 67-1 sẽ là những tác nhân điều trị được nghiên cứu trong tương lai.

#### NHỮNG CHẤT TRUYỀN TIN THỦ NHỎ KHÁC

Tuy rằng AMP vòng là chất truyền tin thủ nhỏ được nghiên cứu rộng rãi nhất, một vài hormone gây tác dụng qua việc làm tăng nồng độ nội bào những tin hiệu hóa học khác, gồm calci ion hoặc guanosin 3'-5' monophosphat (GMP vòng). Một vài hiệu quả của các tác nhân tiết adrenalin-alpha hoặc tiết cholin (muscarin), chẳng hạn, tỏ ra gây tác dụng qua tăng ion calci nội bào. Nhiều loại tế bào có GMP vòng, phosphodiesteraza của GMP vòng và những protein kinase bị kích thích đặc hiệu bởi GMP vòng. Tuy nhiên vai trò của các nucleotid vòng thủ nhỏ này trong điều hòa bình thường và bệnh lý chưa được xác định rõ rệt.

## 68. CHẤT CHUYỂN HÓA CỦA ACID ARACHIDONIC LIÊN QUAN VỚI Y HỌC

Chương này tập trung vào sự tạo thành và cơ chế của tác dụng của các chất chuyển hóa có tác dụng sinh lý học của acid arachidonic và vào những hiện tượng sinh học mà các chất này có thể tham gia vào.

#### SỰ TẠO THÀNH CÁC EICOSANOİD

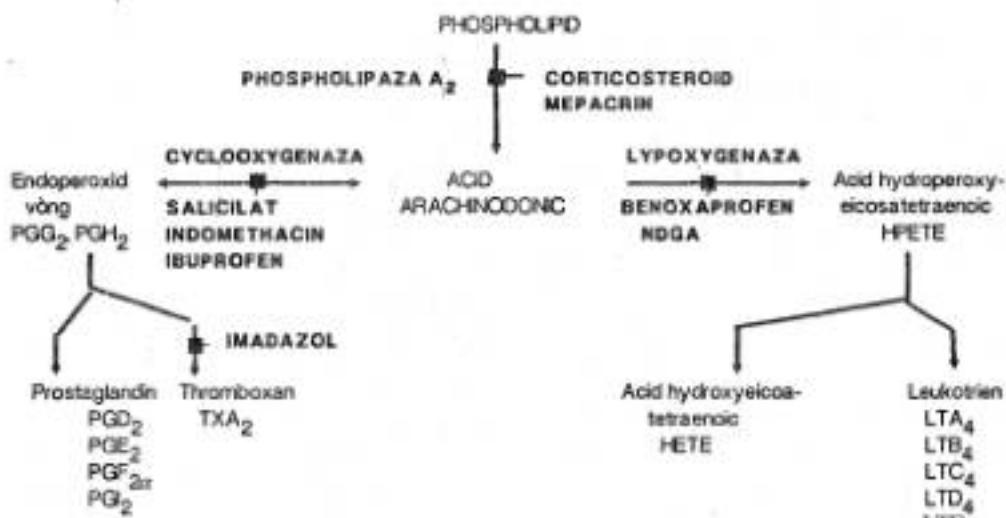
Prostaglandin, chất chuyển hóa của acid arachidonic được biết đầu tiên, được gọi như vậy vì được xác định lần đầu tiên trong tinh dịch và được nghĩ là do tuyến tiền liệt bài tiết. Cũng như đối với những chất chuyển hóa có hoạt tính khác đã được xác định,

có hai con đường chính - con đường cyclooxygenaza và con đường lipoxygenaza - đã được nói tới. Những con đường tổng hợp này được trình bày trong số đồ 68-1 và cấu trúc của những chất chuyển hóa tiêu biểu được trình bày trong hình 68-2. Tất cả các sản phẩm của hai con đường cyclooxygenaza và lipoxygenaza đều là eicosanoid. Sản phẩm của con đường cyclooxygenaza là prostaglandin và thromboxan, được gọi là prostanoïd.

Bước tổng hợp đầu tiên của cả hai con đường là sự tách rời acid arachidonic khỏi phospholipid của màng tế bào. Sau đó acid arachidonic tự do có thể oxy hóa theo con đường cyclooxygenaza hoặc con đường lipoxygenaza. Sản phẩm đầu tiên của con đường cyclooxygenaza là endoperoxid vòng prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), sau đó chuyển thành prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). PGG<sub>2</sub> và PGH<sub>2</sub> là những chất trung gian then chốt trong sự tạo thành những prostaglandin có hoạt tính sinh lý học (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub>) và thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Sản phẩm đầu tiên của con đường 5-lipoxygenaza là acid 5-hydroxy-peroxyeicosatetraenoic (5-HPETE) là chất trung gian trong quá trình tạo acid 5-hydroxyeicosatetraenoic (5-HETE) và các leucotriene (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> và LTE). Hai acid béo không phải acid arachidonic / acid 3, 5, 11, 14-eicosatrienoic (acid dihomo-gamma-linoleic) và 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentanoic / cũng có thể chuyển hóa thành những chất liên quan chặt chẽ với các eicosanoid. Những prostanoïd của chất trước mang số hiệu 1; ký hiệu của leucotriene là 3. Prostanoïd của chất sau có số hiệu 3 trong khi leucotriene có số hiệu 5. Acid arachidonic tạo ra các prostaglandin với số hiệu 2 và leucotriene với số hiệu 4 (số hiệu chỉ số các liên kết đôi giữa các nguyên tử carbon ở chuỗi béo).

Nhìn bề ngoài, tất cả các tế bào đều có đủ tư chất và enzym để tạo thành một vài chất chuyển hóa của acid arachidonic, nhưng mỗi mô có những enzym khác nhau và do đó sản xuất ra những sản phẩm khác nhau. Eicosanoid được sản xuất theo nhu cầu tức thời và không được tích lũy với số lượng đáng kể.

Các sản phẩm của cyclooxygenase Prostaglandin D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub> và I<sub>2</sub> được sản xuất ra từ endoperoxid vòng PGG<sub>2</sub> và PGH<sub>2</sub>. Trong những chất đó, PGE<sub>2</sub> và PGI<sub>2</sub> có tác dụng sinh lý rõ rệt nhất. PGE<sub>2</sub> có tác dụng đồng kẽ và được tổng hợp



Hình 68-1. Sơ đồ tổng thể của chuyển hóa acid arachidonic các thuốc khác nhau tác động lên enzym khác nhau để ức chế phản ứng. Những con đường chủ yếu là cyclooxygenaza và lipoxygenaza. Phospholipase A<sub>2</sub> bị ức chế bởi một vài salicylat, indomethacin và ibuprofen; và lipoxygenaza bị ức chế bởi benoxaprofen và nordihydroguaiaretic acid (NDGA). Imidazol ngăn chặn tổng hợp TXA<sub>2</sub>.

trong nhiều mô. PG<sub>1</sub><sub>2</sub> (cũng được gọi là prostacyclin) là sản phẩm chủ yếu của acid arachidonic trong tế bào nội mạch và cơ trơn của mạch máu và một vài mô không phải là mạch máu. PG<sub>1</sub><sub>2</sub> gây giãn mạch và ức chế kết dính tiểu cầu. PGD<sub>2</sub> có thể có vai trò trong kết dính tiểu cầu và trong hoạt động não. PGF<sub>2α</sub> có vai trò trong chức năng tử cung và đường trứng.

Thromboxan synthetase xúc tác việc gắn một nguyên tử oxy vào vòng endoperoxyd PGH<sub>2</sub> để tạo nên thromboxan. TXA<sub>2</sub> được tổng hợp bởi các tiểu cầu và thúc đẩy sự kết dính của các tế bào này.

**Các sản phẩm của lipoxygenaza.** Leucotrien và HETE là những sản phẩm cuối cùng của con đường lipoxygenaza. Leucotrien có tác dụng giống histamin tham gia vào việc làm tăng tính thấm mao mạch và co phế quản và có vẻ là những chất truyền đạt các hoạt tính của bạch cầu. Những chất LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> và LTE<sub>4</sub> đều được xác định là chất phản ứng chậm trong phản ứng (SRS-A) (Sinh lý học của leucotrien được thảo luận chi tiết trong chương 202).

**Tác dụng của thuốc lên sự tổng hợp eicosanoid.** Nhiều thuốc phòng bệnh sử dụng hợp eicosanoid do ức chế một hoặc nhiều enzym trên con đường sinh tổng hợp này. Glucocorticoid và thuốc sút rét như mepacrin cản trở việc tách acid

arachidonic từ phospholipid (hình 68-1). Cyclooxygenaza bị ức chế trực tiếp bởi những thuốc chống viêm không steroid gồm salicylat, indomethacin và ibuprofen. Benoxaprofen, một thuốc chống viêm không steroid khác, ức chế chuyển acid arachidonic thành HPETE, trong lipoxygenaza. Tranylcypromine, một thuốc chống trầm cảm, ức chế việc chuyển endoperoxyd vòng thành PG<sub>1</sub><sub>2</sub> và imidazol ức chế tổng hợp một thromboxan. Sự kiện một thuốc ức chế tổng hợp một eicosanoid nào đó không có nghĩa là tác dụng của thuốc đó là do làm mất eicosanoid ấy. Hầu hết các thuốc này ức chế các giai đoạn sớm của con đường tổng hợp, do đó, ngăn cản sự tạo thành nhiều chất. Thêm vào đó, một số trong các thuốc này lại có những tác dụng khác nữa. Chẳng hạn indomethacin không chỉ ức chế sự tạo thành endoperoxyd vòng trong cyclooxygenaza mà còn có thể ngăn cản dòng calci qua màng tế bào, ức chế những protein-kinase và phosphodiesteraza phụ thuộc AMP vòng và ức chế một trong những enzym cần thiết cho chuyển hóa PGE<sub>2</sub>.

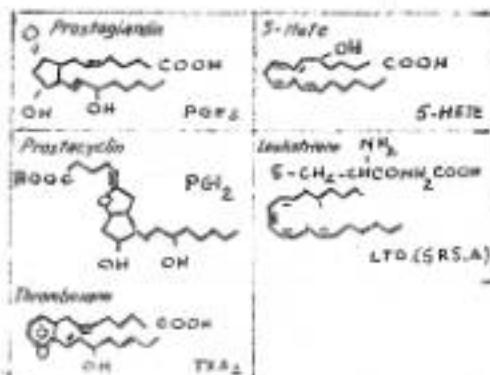
Không có một chất ức chế đặc hiệu thực sự hoặc một chất đối kháng đặc hiệu cho một chất chuyển hóa của acid arachidonic có thể được dùng cho người. Đây là một trò ngụy chủ yếu trong việc làm sáng tỏ vai trò của các chất chuyển hóa này trong

các quá trình sinh lý và các bệnh lý.

### CHUYỂN HÓA VÀ ĐỊNH LƯỢNG EICOSANOID

Chất chuyển hóa của acid arachidonic bị thoái hóa rất nhanh in-vivo. Các prostaglandin nhóm E và tuy bền vững về mặt hóa học, cũng bị phá hủy hoàn toàn sau khi chỉ di qua gan hoặc phổi. Vì vậy, PGE<sub>2</sub> chưa chuyển hóa do được trong nước tiểu là sản phẩm bài tiết của thận và túi tinh, còn những chất chuyển hóa của PGE<sub>2</sub> nước tiểu mới biểu hiện tổng hợp PGE<sub>2</sub> trong toàn cơ thể. PGH<sub>2</sub> và TXA<sub>2</sub> đều không ổn định về mặt hóa học và bị thoái hóa rất nhanh. Vì PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> và TXA<sub>2</sub> có thời gian tồn tại in-vivo ngắn, việc định lượng những sản phẩm chuyển hóa không hoạt tính của chúng thường được dùng để đánh giá mức độ tạo ra chúng. PGE<sub>2</sub> chuyển thành 15-keto-13, 14-dihydro-PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> chuyển thành 6-keto-PGF<sub>1α</sub> và TXA<sub>2</sub> thành TXB<sub>2</sub>. Năm phương pháp được dùng để định lượng acid arachidonic và các chất chuyển hóa của nó trong các dịch sinh học là: định lượng sinh học, RIA, sắc ký, định lượng chất cảm thụ và khử phổ kế. Cần phải chú ý khi lấy máu vì sự tổng hợp prostaglandin có thể bị thúc đẩy ngay trong lúc lấy máu. Chẳng hạn nếu máu bị để đông lại hoặc huyết tương không được tách khỏi tiểu cầu thì một số lượng lớn PGE<sub>2</sub> và TXA<sub>2</sub> được sản xuất trong lúc lấy máu có thể làm sai lầm kết quả. Nếu cho thêm chất ức chế tổng hợp prostaglandin vào ống lấy máu thì sai lầm sẽ giảm thiểu.

**SINH LÝ HỌC** Prostaglandin và leucotriene có những điểm cảm thụ đặc hiệu trên màng tế bào gan, hoàng thể, thượng thận, tế bào mỡ, tuyến ác, tử cung, đảo tụy, tiêu cua và hồng cầu. Hầu hết các điểm gần là đặc hiệu, cho từng eicosanoid. Chẳng hạn chất cảm thụ PGЕ cũng nhận tế bào gan có áp lực cao với PGEI và PGE<sub>2</sub> nhưng không có đối với những Prostaglandin nhóm A, và I. Cơ chế sau tiếp nhận qua đó prostaglandin ảnh hưởng vào chức năng của tế bào còn được biết rất ít. Những tác dụng sinh lý bình thường của eicosanoid không phải là thông qua huyết tương. Trái lại, eicosanoid tác dụng như những chất điều hòa tại chỗ, liên tế bào và/hoặc nội tế bào, đối với những hoạt động hóa sinh ở mô mà chúng được tổng hợp (nghĩa là chức năng cận tiết). Chúng không phải các hormone mà là các autacoid. Hầu hết chỉ tồn tại trong thời gian ngắn trong máu tuần hoàn vì cấu trúc hóa học không ổn định và/hoặc bị thoái hóa nhanh.



Hình 68-2. Cấu trúc của những eicosanoid có hoạt tính sinh học tiêu biểu.

**Phản giải lipid** PGE<sub>2</sub> được tổng hợp bởi các tế bào mỡ, có chất cảm thụ đặc hiệu trong tế bào mỡ và là chất ức chế nội sinh của phản giải lipid. Vì vậy, nó tạo thành AMP vòng là cần thiết cho tác động của những hormone kích thích sự phản giải lipid, sự tương tác giữa PGE<sub>2</sub> với AC đã được nghiên cứu khá chi tiết. PGE ức chế phản giải lipid do làm giảm sự tạo thành AMP vòng dưới tác dụng của E, ACTH, glucagon, và TSH. Vì vậy, PGE có thể tác động như chất chống phản giải lipid nội sinh do ngăn cản sự tạo thành AMP vòng của các hormone. Insulin và PGE có thể tác dụng riêng rẽ trong việc chống phản giải lipid trong tế bào mỡ. Chẳng hạn insulin, chứ không phải PGE, ức chế phản giải lipid bởi AMP vòng ngoại sinh ở tế bào mỡ có lập, nhưng cả hai chất lại cùng ức chế sự tạo thành AMP vòng dưới tác dụng của các hormone. Điều này gợi ý rằng điểm tác dụng của insulin khác với sự kích thích AC. Ở một số động vật, PGE ức chế tác dụng gây phản giải lipid của glucagon trong khi insulin không có tác dụng ấy.

**Cân bằng muối và nước** Hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có vai trò chủ yếu trong điều hòa natri nội môi và vasopressin có tác dụng chính trong điều hòa cân bằng nước. Những chất chuyển hóa của acid arachidonic ảnh hưởng lên cả hai hệ thống. PGE<sub>2</sub> và PGI<sub>2</sub> ức chế sự bài tiết renin và những chất ức chế tổng hợp prostaglandin có tác dụng ngược lại PHI<sub>2</sub> và PGE<sub>2</sub> làm giảm sức cản mạch thận và làm tăng dòng máu thận, kết quả là sự phân bố máu giữa vùng vỏ và vùng tủy của thận bị thay đổi. Ngược lại, những chất ức chế tổng hợp

prostaglandin, như indomethacin và meclofenamat, làm giảm tổng lượng máu qua thận và nỗi tắt động máu ra vùng vỏ ngoài, có thể gây ra co tĩnh mạch thận cấp và suy thận cấp trong trường hợp giảm lượng máu tuần hoàn hoặc phù. PGE<sub>2</sub> làm tăng bài tiết natri và nước.

Indomethacin cũng làm tăng tính nhạy cảm đối với vasopressin ngoại sinh ở chó. Ngược lại, PGE<sub>2</sub> làm giảm sự vận chuyển nước bởi vasopressin. Vì rằng tác dụng này của PGE<sub>2</sub> có thể bị làm mất đi khi dùng dibutyryl-AMP vòng, rất có thể PGE<sub>2</sub> ngăn cản sự kích thích của vasopressin lên AC.

**Kết dính tiểu cầu** Tiểu cầu tổng hợp PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> và TXA<sub>2</sub>. Tuy chưa chứng minh được tác dụng sinh lý của PGE<sub>2</sub> và PGD<sub>2</sub> đối với chức năng của tiểu cầu, TXA<sub>2</sub> là chất kích thích kết dính tiểu cầu; ngược lại, PGE<sub>2</sub>, do tế bào nội mạc của thành mạch tạo ra, là chất không kết dính. TXA<sub>2</sub> và PGE<sub>2</sub> phát huy tác dụng do làm tiểu cầu giảm hoặc tăng tạo AMP vòng.

Những chất ức chế tổng hợp AMP vòng nội sinh ảnh hưởng tới sự kết dính tiểu cầu. Chẳng hạn một liều đơn độc aspirin cũng đủ để ngăn cản kết dính tiểu cầu trong 48 giờ hoặc lâu hơn nữa, có lẽ do ức chế tổng hợp TXA<sub>2</sub> qua con đường cyclooxygenaza ở tiểu cầu kéo dài hơn ở các mô khác, bởi vì tiểu cầu khác với những tế bào có nhân khác, không thể tạo mới các protein, trong đó có các enzym. Kết quả là tác dụng của aspirin kéo dài cho đến khi các tiểu cầu mới được giải phóng ra. Tế bào nội mạc, trái lại phục hồi hoạt tính cyclooxygenaza rất nhanh sau khi ngừng aspirin, và PGE<sub>2</sub> cũng được phục hồi. Đó là một lý do khiến cho người bệnh dùng aspirin ít có nguy cơ có cục tiểu cầu. Thêm vào đó, tiểu cầu nhạy cảm với aspirin hơn tế bào nội mạc.

Tổn thương nội mạc có thể dẫn tới kết dính tiểu cầu trên thành mạch do làm giảm tổng hợp PGI<sub>2</sub> tại chỗ nên tiểu cầu có thể kết dính trên vết thương thành mạch.

**Tác dụng lên mạch** Thuốc tinh vân mạch của các chất chuyển hóa của acid arachidonic được thể hiện ở chỗ PGE<sub>2</sub> và PGI<sub>2</sub> có tác dụng giãn mạch trong khi PGF<sub>2a</sub>, TXA<sub>2</sub> và LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> gây co mạch ở hầu hết loại mạch máu. Những tác dụng này có vẻ là do tác dụng trực tiếp lên cơ trơn thành mạch. Giả dụ huyết áp hệ thống được duy trì, các chất chuyển hóa gây giãn mạch của acid thấp,

catecholamin gây ra co mạch xót lấp tác dụng giãn mạch của prostaglandin. Vì vậy khi đánh giá tác dụng của các chất chuyển hóa của acid arachidonic lên lưu lượng máu đến tạng có quan thì phải loại trừ những biến đổi lớn của huyết áp.

**Tác dụng trên bộ máy tiêu hóa** Prostaglandin nhóm E có ảnh hưởng lên chức năng tiêu hóa. Tiếp lưu hoặc PGI<sub>2</sub> hoặc PGE<sub>2</sub> vào động mạch dạ dày làm tăng lưu lượng máu và làm giảm bài tiết acid và nhiều chất đồng loại với PGE khi uống có tác dụng làm giảm bài tiết dịch vị và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Trong thực nghiệm in vitro, prostaglandin kích thích cơ trơn do đó làm tăng hoạt động co học, nhưng cho đến nay vẫn chưa rõ tác dụng ấy có ý nghĩa sinh lý quan trọng hay không.

**Dẫn truyền thần kinh** PGE ức chế việc bài tiết NE, đặc biệt của thần kinh giao cảm. Tác dụng này có vẻ là tiền synapse, nghĩa là do tác động vào một điểm ở màng trước khe synapse, và có thể làm đảo ngược lại được bằng cách tăng nồng độ calci trong dịch tiếp lầu. Vì vậy, PGE<sub>2</sub> có thể ức chế việc giải phóng NE bằng cách phong bế dòng calci đi vào. Những chất ức chế tổng hợp PGE<sub>2</sub> có thể làm tăng giải phóng NE khi kích thích thần kinh tiết adrenalin.

Catecholamin làm tăng giải phóng PGE<sub>2</sub> từ nhiều mô, có thể do tác động lên chất cảm thụ alpha. Ví dụ ở những mô có thần kinh như lá lách chẳng hạn, kích thích thần kinh hoặc tiêm NE làm giải phóng PGE<sub>2</sub>. Sự giải phóng này sẽ bị phong bế sau khi cắt bỏ thần kinh hoặc dùng các chất phong bế alpha. Như vậy, kích thích thần kinh gây bài tiết NE, chất này lại gây tăng tổng hợp PGE<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub> sau đó tác động ngược lên màng tiền synapse làm giảm số lượng NE giải phóng.

**Chức năng nội tiết của tụ** PGE<sub>2</sub> có cả hai tác dụng tăng cường và ức chế đối với bài tiết insulin từ các tế bào beta in vitro. In vivo, đáp ứng tăng bài tiết insulin sau khi tiêm glucose vào tĩnh mạch bị ức chế bởi PGE<sub>2</sub>. Tác dụng ức chế này có vẻ đặc hiệu đối với glucose bởi vì đáp ứng đối với những chất gây bài tiết khác không bị ảnh hưởng bởi PGE<sub>2</sub>. Những nghiên cứu với những chất ức chế tổng hợp prostaglandin cũng có quan niệm rằng, in vivo, PGE<sub>2</sub> nội sinh ức chế bài tiết insulin. Nhìn chung, những thuốc này làm tăng bài tiết insulin và làm tăng tinh dung nạp carbohydrate. Một ngoại lệ là indomethacin, nó ức chế bài tiết insulin sau glucose và có thể gây tăng đường huyết. Những tác dụng

bất thường của indomethacin có thể là do một vài tác dụng khác chủ không phải do ức chế cyclooxygenase. Con đường lipoxigenase có vẻ hỗ trợ cho bài tiết insulin. Trong trường hợp này, một sản phẩm của acid arachidonic có vẻ có tác dụng là 12-HETE.

**Tiêu hoàng thể** Ở cừu, cắt bỏ tử cung vào giai đoạn hoàng thể của chu kỳ buồng trứng làm cho hoàng thể được duy trì. Điều này gọi ý rằng bình thường tử cung sản xuất một chất làm tiêu hoàng thể. Một chất có thể nghĩ tới là PGE<sub>2</sub> vì nó làm hoàng thể thoái triển.

**SINH LÝ BỆNH** Hầu hết các bệnh do chất chuyển hóa của acid arachidonic gây ra là do tăng sản xuất, nhưng cũng có một số ít bệnh lại do giảm sản xuất. Những bệnh sau có thể là do một chế độ ăn thiếu acid arachidonic (một acid béo cần thiết), do tổn thương những mô tổng hợp prostaglandin do điều trị bằng những thuốc ức chế các enzym của con đường tổng hợp.

**Tiêu xương:** **Tăng calci huyết ác tính** (Xem thêm các chương 303 và 336) Tăng calci huyết xảy ra trong nhiều trường hợp bệnh ác tính không phải tuyển cận giáp khác nhau. Thuốc hormon cận giáp do bắp thắt cận giáp tăng bài tiết hoặc do những u lạc chỗ bài tiết là một trong những trường hợp đó. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân có calci huyết tương tăng và nguyên nhân của chúng tăng calci huyết này đã rất được quan tâm.

PGE<sub>2</sub> có thể là một chất làm tiêu xương và giải phóng calci từ xương và sản xuất PGE<sub>2</sub> đã tăng lên ở những động vật có calci huyết tăng với những u có thể cây ghép được. Điều trị những động vật này bằng những chất ức chế tổng hợp PGE<sub>2</sub> làm giảm hàm lượng PGE<sub>2</sub> và giảm tăng calci huyết. Cũng như vậy, những bệnh nhân bị bệnh ác tính có tăng calci huyết thường bài tiết những sản phẩm chuyển hóa của PGE<sub>2</sub> theo nước tiểu rất nhiều so với những người cũng bị bệnh ác tính nhưng không có tăng calci huyết. Những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin làm giảm mức calci huyết. Có khoảng 5 đến 10 phần trăm người bệnh ác tính có tăng calci huyết và có thể được điều trị bằng những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin.

Nguyên nhân gây thừa PGE<sub>2</sub> ở những bệnh nhân này vẫn chưa được xác định. Thoái hóa PGE<sub>2</sub> ở gan và phổi phải tăng lên để bù cho số lượng PGE tuần

hoàn tăng lên. Có thể là số lượng lớn PGE này là do một u bài tiết vào máu mà gan và phổi không đủ sức thoái hóa hết. Thêm vào đó nếu di căn lại ở ngay phổi thì máu tĩnh mạch sẽ di thẳng vào máu tuần hoàn mà không qua màng phổi. Những tế bào u di căn vào xương có thể tổng hợp PGE gây tiêu xương tại chỗ. Tăng calci huyết ở người bệnh ác tính có thể xảy ra khi không phát hiện được di căn vào xương, nhưng những biện pháp để phát hiện di căn trên lâm sàng, ví dụ máy quét đồng vị phóng xạ chún dù nhạy để phát hiện những tổn thương nhỏ.

**Tiêu xương:** **Viem khớp dạng thấp và nang răng** (Xem chương 263). Sản xuất thừa PGE<sub>2</sub> đã được giả thuyết là nguyên nhân gây loãng xương cạnh khớp hoặc mòn xương ở những người bị bệnh viêm khớp dạng thấp. Màng khớp bị thấp sống hợp PGE<sub>2</sub> trong môi trường nuôi cấy và môi trường này gây tiêu xương. Hơn nữa, việc cho thêm indomethacin vào môi trường nuôi cấy làm phong bế khả năng tiêu xương này. Vì rằng indomethacin không ngăn chặn tiêu xương bởi PGE<sub>2</sub> có sẵn, có vẻ là PGE<sub>2</sub> do màng khớp sản xuất là nguyên nhân tiêu xương.

Những tế bào của nang răng lành tính cũng gây tiêu xương và tổng hợp PGE<sub>2</sub> trong môi trường nuôi cấy. Hơn nữa tác dụng tiêu xương của môi trường nuôi cấy này sẽ giảm đi nếu ta thêm indomethacin vào môi trường trước khi nuôi cấy. Một vấn đề liên quan là trường hợp tiêu xương của những người bị bệnh viêm quanh răng, một bệnh viêm lợi phổ biến, hàm lượng PGE<sub>2</sub> trong lợi bị viêm cao hơn trong lợi bình thường. Như vậy, có thể là tiêu ô răng ít nhất cũng một phần là do sản xuất thừa tại chỗ chất chuyển hóa của acid arachidonic này.

**Hội chứng Bartter** (xem chương 228). Hội chứng Bartter được đặc trưng bởi nồng độ renin, aldosteron và bradikinin trong huyết tương tăng cao; bởi sự đề kháng đối với tác dụng tăng áp của angiotensin; kali huyết thấp; kali huyết; và giảm kali thận trong khi huyết áp vẫn bình thường. Cơ sở của việc giả thiết rằng PGE<sub>2</sub> và PG<sub>I2</sub> là nguyên nhân của rối loạn này là PGE<sub>2</sub> và PG<sub>I2</sub> kích thích bài tiết renin và tác dụng tăng áp của angiotensin tiếp sau bị hạn chế bởi tác dụng giãn mạch của PGE<sub>2</sub> và PG<sub>I2</sub>. Tăng bài tiết renin dẫn tới tăng bài tiết aldosteron, chất này có thể làm tăng hoạt tính kallikrein nước tiểu.

Cũng có cho giả thiết này là sự kiện PGE<sub>2</sub> tăng và 6-keto-PGF<sub>1α</sub> có mặt trong nước tiểu của những bệnh nhân có hội chứng này. Cũng đã chứng minh được sự tăng sinh của những tế bào kẽ của vúng tuy thận (những tế bào này tổng hợp PGE khi nuôi cấy). Những phát hiện này dẫn tới việc thử dùng những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong điều trị bệnh. Indomethacin (và những chất ức chế khác) làm giảm nhẹ rõ rệt các triệu chứng, trừ kali huyết thấp. Vì vậy một prostaglandin, có thể là PGE<sub>2</sub> và/hoặc PGF<sub>2α</sub> có thể đã gây ra những biểu hiện của hội chứng Bartter.

**Dái tháo đường** (xem chương 327) Tiêm tĩnh mạch một lượng glucose lớn cho người bình thường gây ra (trong giai đoạn đầu) tăng bài tiết đột ngột insulin vào máu và sau đó một giai đoạn dài hơn, được gọi là giai đoạn hai, bài tiết insulin chậm hơn. Người bị dái tháo đường loại hai (không phụ thuộc insulin, trưởng thành) không có giai đoạn đáp ứng đầu và giai đoạn hai thi giảm không giống nhau. Đáp ứng bài tiết insulin đối với những chất gây bài tiết khác như arginin, isoproterenol, glucagon và secretin vẫn được duy trì. Như vậy dái tháo đường có vẻ là một tổn thương đặc hiệu ngăn cản sự nhận biết tín hiệu glucose. Vì rằng PGE ức chế bài tiết insulin ở người bình thường đáp ứng với glucose, những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin nội sinh đã được dùng cho người bệnh dái tháo đường loại hai để thử xem bài tiết insulin có được cải thiện không. Cả salicylat natri và aspirin đều làm tăng nồng độ insulin huyết tương cơ sở, khôi phục một phần giai đoạn đáp ứng đầu và tăng cường giai đoạn đáp ứng sau, và làm tăng sự dung nạp glucose.

**Ống động mạch Botal** (xem chương 185). Ống động mạch của cửa thi nhạy cảm với tác dụng gây giãn mạch của PGE<sub>2</sub> và trong thành của ống thi có những chất giống PGE. Vì vậy, PGE<sub>2</sub> nội sinh có thể duy trì sự mở thông của ống động mạch. Vì rằng những chất ức chế tổng hợp prostaglandin gây co ống thông động mạch của thai cùu người ta đã thử dùng indomethacin cho những trẻ đẻ non còn ống thông. Điều trị như thế trong nhiều ngày gây co thắt ống thông ở da số trường hợp, nhưng có một số cần một đợi điều trị thứ hai, và một thiểu số thi phải mổ thắt ống. Thai dưới 35 tuần tuổi hầu hết đáp ứng tốt.

Nhiều người bệnh tim bẩm sinh cần có ống thông mồi sống được. Dòng máu lên phổi qua ống thông

là cần thiết trong những trường hợp mà ống là con đường chính để đưa máu tinh mạch từ quai động mạch chủ lên phổi, chẳng hạn trong bệnh hẹp động mạch phổi hoặc hẹp van ba lá. Vì rằng PGE gây giãn cơ trơn của ống động mạch của thai cùu, người ta đã thử tiêm tĩnh mạch PGE để duy trì ống thông động mạch ở những bệnh nhân trên thay thế cho một phẫu thuật cấp cứu. Tiếp sau như thế làm tăng tạm thời dòng máu lên phổi và cải thiện độ bão hòa oxy của máu cho đến khi phẫu thuật chỉnh hình cần thiết có thể thực hiện được. Mạch nối tắt phải sang trái này cho phép PGE tiếp lưu tĩnh mạch có thể đến ống thông mà không bị thoái hóa ở phổi. Trong trường hợp này, bàn thân quá trình bệnh lại làm dễ dàng cho việc chữa bệnh.

**Loét tiêu hóa** (xem hình 235) Sự bài tiết quá nhiều acid dịch vị của người bị loét tiêu hóa gây ra tổn thương niêm mạc. Nhiều chất tương tự PGE ức chế bài tiết acid dịch vị và có tác dụng bảo vệ tế bào. Những thuốc này làm giảm đau và giảm bài tiết acid dịch vị nhiều hơn là thuốc vò. Hơn thế nữa khi soi dạ dày, người ta thấy thuốc tương tự PGE làm ổ loét chóng liền hơn là thuốc vò.

**Kinh đau** (xem chương 331) Kinh đau thường đi kèm với co tử cung. Sự kiện là một số thuốc dùng điều trị rối loạn này cũng ức chế tổng hợp prostaglandin gợi ý rằng những sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của kinh đau. Prostaglandin nhóm E và có mặt trong nội tử cung của người. Tiêm tĩnh mạch của chất nào cũng gây co tử cung và việc dùng các chất ức chế tổng hợp prostaglandin làm giảm nồng độ PG và PGE trong máu kinh. So sánh thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin với thuốc vò ở những phụ nữ có kinh đau gợi ý rằng thuốc làm triệt chung giảm nhẹ nhiều hơn.

**Nan** (Xem chương 202).

**Phản ứng viêm và phản ứng miễn dịch** (Xem chương 62 và 260) Nhiều thuốc như aspirin có tác dụng chống sốt, chống viêm và giảm đau. Nhiều bằng chứng xác nhận mối liên quan giữa viêm và các chất chuyển hóa của acid arachidonic: (1) những kích thích gây viêm như histamin và bradykinin cũng làm giải phóng prostaglandin nội sinh; (2) Leucotriene C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> gây co phế quản mạnh hơn histamin; (3) Nhiều chất chuyển hóa của acid arachidonic gây giãn mạch và tăng đau; (4) PGE<sub>2</sub> và LT<sub>B</sub><sub>4</sub> có mặt ở những vùng viêm. Bạch cầu đa nhán giải phóng

những sản phẩm này trong hắc thực bào và đó là những hóa hướng động đối với bạch cầu; (5) Nhiều prostaglandin gây tăng tinh thẩm thành mạch, một phản ứng của viêm, gây phù tại chỗ; (6) Tác dụng gây giãn mạch của PGE không bị xóa bỏ bởi atropine, propantheline, methysergide, hoặc kháng histamin, những chất đối kháng của một chất khác cũng có thể gây phản ứng viêm. Như vậy, PGE có thể có vai trò trực tiếp gây viêm và một vài chất gây viêm có thể tác động do làm giải phóng PGE; (7) Một số chất chuyển hóa của acid arachidonic có thể gây đau ở động vật và tăng đau hoặc tăng mẫn cảm với đau ở người; (8) PGE có thể gây sốt sau khi tiêm vào não thất hoặc vùng dưới đồi của động vật; (9) Những chất gây sốt làm tăng nồng độ của prostaglandin trong dịch não tủy trong khi các chất ức chế tổng hợp prostaglandin làm hạ sốt và giảm bài tiết prostaglandin vào dịch não tủy.

Các chất chuyển hóa của acid arachidonic cũng có thể có vai trò trong đáp ứng miễn dịch. Những lượng nhỏ PGE<sub>2</sub> có thể làm mất tác dụng kích thích lympho bào của người như những chất gây phản bao như phytohemagglutinin, và phản ứng viêm thi gắn liền với sự giải phóng các chất chuyển hóa của acid arachidonic tại chỗ, những chất này có thể tác dụng như chất điều hòa âm tính đối với chức năng của lympho bào. Sự giải phóng PGE của những lympho bào đối với tác dụng ức chế của PGE<sub>2</sub> tăng theo tuổi, và indomethacin làm tăng tinh mẫn cảm của lympho bào đối với những chất gây phản bao ở một mức độ lớn ở người có tuổi. Lympho bào được nuôi cấy lấy từ người bệnh Hodgkin bài tiết nhiều PGE<sub>2</sub> sau khi thêm phytohemagglutinin và tinh nhạy cảm của lympho bào được thúc đẩy bởi indomethacin. Khi tế bào T ức chế bị loại khỏi môi trường, số lượng PGE<sub>2</sub> được tổng hợp sẽ giảm đi và tinh nhạy cảm của lympho bào của người bệnh Hodgkin và người bình thường không khác nhau nữa. Miễn dịch tế bào bị kiềm hãm ở người bệnh Hodgkin có thể là do sự ức chế của PGE đối với chức năng của lympho bào.

## 69. CÁC CHUỖI PEPTID CÓ HOẠT TÍNH THUỐC PHIÊN NỘI SINH

Các chuỗi peptid có hoạt tính thuốc phiên nội sinh, gồm các enkephalin và các endorphin có ở vùng

dưới đồi, não, các tuyến nội tiết (tuyến yên, tuyến thượng thận, buồng trứng, tinh hoàn) và ở cả đường tiêu hóa (kể cả tụy tạng). Các peptid này tạo thành một nhóm khoảng 10-15 chất với chiều dài từ 5 đến 31 acid amin. Một số chất trong chúng có cùng con đường sinh tổng hợp và bài tiết giống các hormon như huống vỏ thượng thận (ACTH), nội tiết kích thích các tế bào sinh sắc tố  $\alpha$  và  $\beta$  ( $\alpha$ -MSH và  $\beta$ -MSH) và hormon huống lipid beta ( $\beta$ -LPH). Chúng có (1) Các đặc tính giảm đau giống morphin; (2) các tác dụng về hành vi; (3) các chức năng dẫn truyền và điều hòa thần kinh. Dĩ nhiên các peptid này còn có vai trò trong các chức năng khác như trí nhớ, học tập đáp ứng với các stress, sinh sản, dẫn truyền đau, điều hòa cảm giác ngọt miêng, điều hòa hô hấp, điều nhiệt (bảng 69-1). Ngoài ra, đáp ứng trán an (placebo response), giảm đau qua trung gian châm cứu, mất kinh do sang chấn và bệnh sinh của súc có thể liên hệ có tính cơ giới với các enkephalin và endorphin. Sự yên tâm, tinh dể bị kích thích, sự kích động, hành vi bạo lực, chúng giữ nguyên tư thế, chúng ngủ rũ, chúng tăng trưởng lực cũng có thể có liên quan với các endorphin. Các hiện tượng hành vi khác như thói quen hút thuốc lá, chúng nghiện rượu, nghiện thuốc có thể phản ánh sự bất thường sinh hóa của hệ thống này.

Việc phát hiện các enkephalin và các endorphin bắt đầu bằng nhận dạng và xác định đặc tính của các thụ thể thuốc phiên trước khi phân lập được các chuỗi peptid đầu tiên có hoạt tính thuốc phiên nội sinh. Sự có mặt của các thụ thể gắn với các alkaloid thuốc phiên như morphin tại hệ thần kinh trung ương và các mô khác làm này sinh vấn đề tìm kiếm lí do tồn tại của chúng. Có vẻ là không phải là các thụ thể tồn tại để tương tác với các thuốc được đưa từ ngoài vào mà người ta giả thiết là có các chất nội sinh mang đặc tính giống morphin và từ đó, mọi cố gắng huy động để xác định các chất đó.

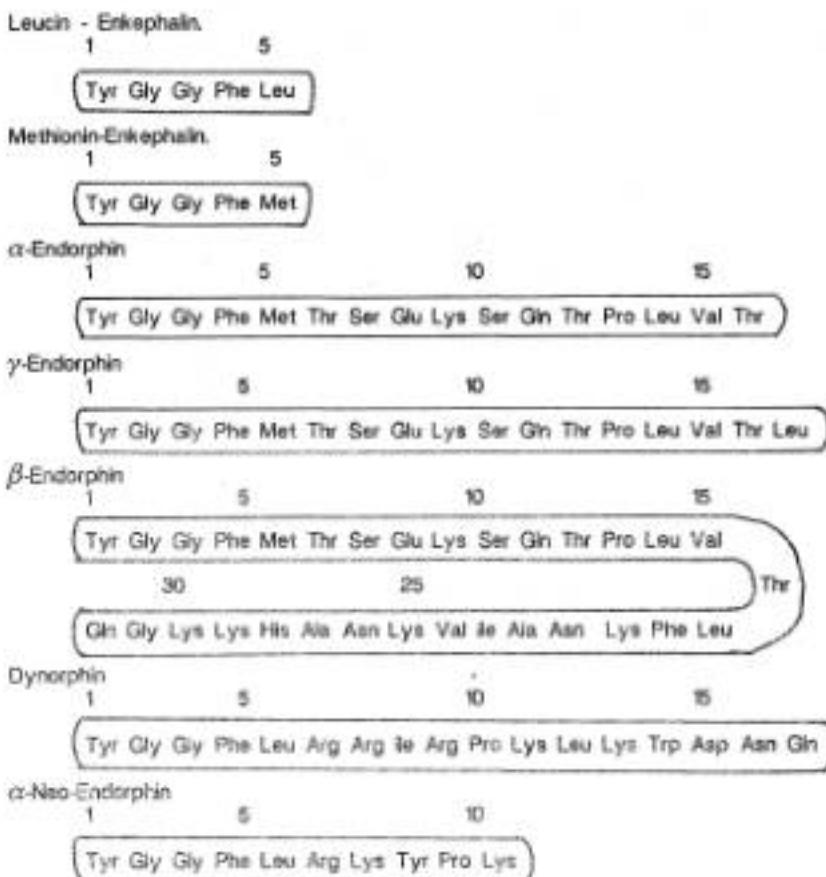
Năm 1975, Hughes và Kosterlitz cùng các đồng nghiệp công bố đã phát hiện được hai loại chuỗi peptid của não phân tử nhỏ (5 acid amin) gắn với các thụ thể thuốc phiên, có tác dụng mạnh hơn morphin. Họ đặt tên cho các peptid đó là các enkephalin (có nghĩa là "ở trong đầu"). Mấy tháng sau 3 peptid mang hoạt tính thuốc phiên nữa có kích thước lớn hơn các enkephalin được phân lập từ các chất xuất dưới đồi - tuyến yên. Và được đặt tên là các endorphin [viết tắt của morphin nội sinh

(endogenous morphin). Về sau dynorphin và  $\alpha$ .neocendorphin và các chất khác lần lượt được bổ xung vào danh sách này. Thuật ngữ endorphin được một số tác giả sử dụng như là một từ chung để gọi tất cả các peptid có hoạt tính thuốc phiện.

CẤU TRÚC VÀ SINH TỐNG HỢP

Cấu trúc của nhiều chất thuốc phiện nội sinh được mô tả trong hình 69-1. Dù các chất này không liên quan về mặt hóa học với morphin nhưng kết quả nghiên cứu mẫu phân tử cho thấy phân tử morphin có thể giống hệt hình thể dự đoán trước của các enkephalin và các endorphin tại thời điểm chúng tương tác với các thụ thể.

Về mặt cấu trúc, các chất này giống nhau ở 4 acid amin của amin đầu tiên cũng tạo nên "nhân hoạt tính" của chúng, dù mỗi chất có những đặc tính sinh học riêng. Các enkephalin tạo nên một nhóm có khả năng gắn với các thụ thể thuốc phiện chắc hơn bản thân morphin và có tác dụng mạnh hơn 20-70 lần các alkaloid của morphin trong các thử nghiệm sinh học *in vivo* và *vị tro*. Sở dĩ tính dễ biến đổi nhanh chóng của các chất này có thể khiến người ta đánh giá thấp hiệu lực của chúng trong một số thử nghiệm là vì hầu quả giáng hóa men của chất phổ biến trong số các chất này là enkephalin.

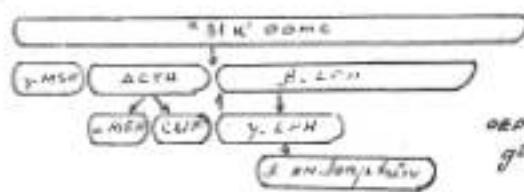


**Hình 69-1.** Cấu trúc của một số peptid có hoạt tính thuốc phiện nổi sinh - 4 acid amin ở đầu tên cùng (cyc trái) giống hệt nhau đối với tất cả các chuỗi peptid. Tại vị trí số 3 có thể thấy methion hoặc leucin.

Mặc dù các peptid có hoạt tính thuốc phiện có những nét đặc trưng hóa học. Song chúng lại sinh ra từ những con đường sinh tổng hợp khác nhau. Tại tuyến yên,  $\beta$ -endorphin là chất endorphin phong phú nhất, được tổng hợp như một phần của phân tử tiền thân lớn hơn (có tên là pro-opiomelanocortin hay POCM) và chất này cũng là phân tử chứa chuỗi nguyên vẹn ACTH,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH và  $\beta$ -LPH (hình 69-2). Phân tử tiền thân này cũng có khả năng sản sinh ra các dạng endorphin khác, đó là các mảnh có tên là endorphin  $\alpha$  và  $\beta$ . Các vị trí tách "typ tiền hormon" tồn tại trong phân tử POCM và cho phép tạo ra mỗi chuỗi peptid nói trên tại một số vị trí giải phẫu. Vì thế lipotropin bêta có lẽ là tiền hormon của  $\beta$ -endorphin. Mặc dù lipotropin bêta có phổ hoạt tính sinh học riêng của nó nhưng ý nghĩa sinh học của nó ở người vẫn chưa được xác định rõ. Điều quan trọng nhất là con đường sinh tổng hợp này đại diện cho những phương thức duy nhất mà tuyến yên sản xuất ra ACTH. Do vậy sinh tổng hợp ACTH và  $\beta$ -endorphin liên quan khăng khít với nhau không thể tách ra được tại tuyến yên do bắt nguồn từ một gen duy nhất mã hóa cho cả hai hormon. Khi tuyến yên tiết ACTH, nó cũng tiết cả  $\beta$ -endorphin.

Quá trình biến hóa POMC xảy ra ở các mô khác nhau. Quá trình này có thể bao gồm cả sự bất hoạt chuyển hóa các peptid sinh ra từ tiền chất tại những vị trí phái phẫu nhất định của tiền chất. Ví dụ: dù tuyển yên không chuyển hóa ACTH thành các mẫu bê hơn nhưng vùng dưới đồi chuyển phân tử tiền thân thành  $\alpha$ .MSH. Chất  $\beta$ .MSH được sinh ra tại thùy trung gian của các loại động vật thấp. Loài người không có thùy trung gian tạo thành một thực thể giải phẫu riêng biệt nào chỉ có sản xuất  $\beta$ .MSH từ các tế bào rải rác trong tuyển yên thôi. Các tế bào tuyển yên  $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -lipotropin và ACTH. Trong các tế bào khác, các sản phẩm bài tiết cuối cùng được xác định bằng cách tách ra các phân tử tiền thân lớn nhờ bộ máy enzym trong các tế bào ấy. Dù nhiều loại tế bào có thể tổng hợp cùng một sản phẩm gen sơ cấp, song biểu hiện bài tiết hormone cuối cùng lại có thể khác nhau hoàn toàn.

**Hình 69-3.** *Tiền chất sinh tổng hợp của các enkephalin (tiền proenkephalin A) tại tuyến thượng thận. Tiền chất protein chứa 260 acid amin và có trọng lượng phân tử khoảng 50.000. Symbiotyp tiền hormone có khả năng tạo nên 6 bản sao loại Methionin. Enkephalin (Met-enk) và một bản sao loại leucine-enkephalin (Leu-enk) từ một phân tử tiền chất đơn độc. Chuỗi peptide tín hiệu ở đầu tên cùng amin (phần cực trái) của protein tiền chất có đặc điểm của protein chế biến.*



Hình 69-2. Con đường sinh tổng hợp  $\beta$ -endorphin tại tuyến yên. Một protein tiền thân duy nhất, pro-opiomelanocortin (POMC) (trọng lượng phân tử khoảng 31.000) được tổng hợp trước tiên từ mRNA của một gen mã hóa cấu trúc của ACTH,  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) và  $\beta$ -endorphin. Sự tách tiền hormone có thể tạo ra các hormone khác cùng một tiền chất, dù nó hay diễn ra tại các mô tế bào hem là tại tuyến yên. Các chữ viết tắt: MSH = melanocyte-stimulating hormone (hormon kích thích hắc tố bào); LPH = lipotropin; CLIP = corticotropin-like intermediate peptide (peptid trung gian giống corticotropin); ACTH = adrenocorticotropin.



Các enkephalin bắt nguồn từ những tiền chất khác nhau chẳng hạn tuyển thượng thận sinh tổng hợp các enkephalin như một phần của một protein lớn (trọng lượng phân tử 50.000) gọi là pro-enkephalin và một cấu trúc leucin-enkephalin (hình 69-3). Lai chính các vị trí tách typ tiền hormone diễn hình phác họa các cấu trúc enkephalin. Các dynorphin và neocendorphin bắt nguồn từ một phân tử tiền thân riêng biệt thứ 3, gọi là proenkephalin B.

Các peptid "ăn" phụ thêm được mã hóa trong các cấu trúc của protein tiền thân này và có khả năng được giải phóng nhờ tách ra typ tiền hormone. Liệu các peptid ăn này được bài tiết *in vivo* hay không nhưng một số đã được hóa tổng hợp và được nhận thấy là có tác dụng sinh học.

**Bảng 69-1. Các tác dụng sinh học và các vai trò sinh lý khác nhau của các thuốc phiện nội sinh**

Giảm đau	
Tình trạng giống tăng trưởng lục	
Các cơn co giật	
Điều hòa nhiệt	
Kiểm soát sự ngon miệng	
Chức năng sinh sản (về mặt nội tiết)	
Hành vi tình dục	
Hạ huyết áp	
Dập ứng stress	
Giải phóng các hormon dưới đồi/tuyến yên	
Biến đổi trí nhớ	
Điều hòa hô hấp	
Điều hòa dập ứng miễn dịch	

#### CO CHẾ TÁC DỤNG

Cũng giống hormone bain chất peptid khác, giai đoạn đầu thê hiện hoạt tính sinh học của các peptid có hoạt tính thuốc phiện là gần với các thụ thể đặc hiệu trên màng bào tương của các tế bào đích. Người ta đã nêu ít nhất 5 loại chức năng của các thụ thể thuốc phiện một khi kết hợp với nhiều dạng của các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh thì hệ thống này rất phức tạp. Tính phức tạp này lại càng tăng do biến đổi cách dập ứng (giải mẫn cảm, dung nạp, v.v...), với một chất thuốc phiện nào đó theo thời gian hoặc liên quan tới tiếp xúc với các thụ thể và còn do thực tế là một tế bào thần kinh đơn độc (hoặc tế bào nội tiết) có thể bài tiết nhiều hơn một chất trung gian thần kinh.

Sự tương tác với thụ thể làm hình thành một thông tin viên thứ cấp. Đối với hệ thống thuốc phiện nội chung, sự tương tác với các thụ thể làm giảm cả nồng độ AMP vòng đã bị kích thích lẫn AMP vòng có bản; sự tiếp xúc kéo dài với peptid có hoạt tính thuốc phiện làm giảm dài hạn AMP vòng nội tế bào. Tuy nhiên, giống như một dập ứng bù trừ, số đơn vị adenylyl cyclase tăng dần theo thời gian. Thay đổi sinh hóa này có thể là sự tương quan sinh lý giữa dung nạp với phong vé nhanh đối với liều

thuốc phiện cao hơn để ức chế nồng độ AMP vòng. Giảm đột ngột các thuốc phiện khi tế bào đã tích nhiều adenylyl cyclase sẽ giải phóng các đơn vị này khỏi sự ức chế gây nên "sự bắn quá mức" các nồng độ AMP vòng và có lẽ góp phần làm xuất hiện hội chứng ngừng thuốc phiện.

#### NỘI TIẾT HỌC CỦA CÁC PEPTID DẠNG THUỐC PHIỆN NỘI SINH

##### Sinh lý nội tiết

Sinh tổng hợp và chế tiết ACTH và  $\beta$ -lipotropin tại tuyến yên có mối liên quan với nhau cả trong tình trạng bình thường lẫn bệnh lý. Trong những điều kiện bình thường,  $\beta$ -lipotropin có nồng độ máu cao hơn  $\beta$ -endorphin, nhưng các phương pháp miễn dịch phóng xạ được sử dụng trong lâm sàng lại nhận biết cả hai chất. Do vậy, nồng độ  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch phản ánh nồng độ của cả  $\beta$ -lipotropin lẫn  $\beta$ -endorphin. Các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ cho biết những bằng chứng lâm sàng về mối liên hệ sinh tổng hợp giữa ACTH và  $\beta$ -endorphin. Chẳng hạn trong bệnh Addison, nồng độ ACTH và  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch trong huyết tương tăng cao. Tương tự, điều trị thay thế glucocorticoid làm giảm cả ACTH lẫn  $\beta$ -endorphin. Việc sử dụng yếu tố giải phóng huống vỏ thượng thận (CRF) kích thích sự giải phóng ACTH lẫn  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch theo cách như nhau. Trong hội chứng Nelson (phát triển u tuyến yên sau khi cắt bỏ tuyến thượng thận 2 bên do bệnh cushing) cả nồng độ ACTH lẫn  $\beta$ -endorphin hay ứng miễn dịch đều tăng. Sự sản xuất ACTH ngoài tuyến yên do các u cũng gây tăng quá mức nồng độ  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch. Trong trường hợp này, định lượng  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch có tác dụng như một dấu hiệu chứng tỏ có u và trong một số trường hợp có thể cho phép theo dõi kết quả điều trị.

##### Bệnh Cushing

$\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch dễ phát hiện và ít bị phân hủy hóa ACTH trong khi cắt giữ và thao tác. Hơn nữa sự phân biệt những bệnh nhân Cushing phụ thuộc tuyến yên với người bình thường chỉ dựa vào nồng độ cortisol và ACTH đơn thuần là không đáng tin cậy vì ACTH giải phóng thành từng đợt, nhưng chúng bị thanh thải cả ở người bình thường lẫn bệnh nhân cushing (xem chương 321 và 325).

$\beta$ -endorphin và  $\beta$ -lipotropin. Có thời gian bán hủy lâu hơn trong máu và như đã nêu trên, có phản ứng chéo trong da số các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ. Do nồng độ  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch cũng với cortisol trong huyết tương có thể có tác dụng chẩn đoán bệnh Cushing. Ngoài ra, đánh giá sự đáp ứng của tuyến yên bằng các nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone hoặc kích thích bằng metyrapone có thể xác định được bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ do nồng độ  $\beta$ -endorphin. Do vậy việc đo nồng độ  $\beta$ -endorphin và  $\beta$ -lipotropin huyết tương có thể bổ trợ, nếu không nói là thay thế, cho nồng độ ACTH khi đánh giá hoạt động của trực tuyến yên - thường thận trọng những trường hợp nghi ngờ bệnh Cushing. Ngoài ra các cách chế tiết hormone cũng có thể bị biến đổi trong những tình trạng sinh lý bất thường. Chẳng hạn các u tuyến yên gây nên bệnh Cushing có thể chế tiết một tỷ lệ  $\beta$ -lipotropin/ $\beta$ -endorphin khác với tỷ lệ này khi tuyến yên bình thường.

#### Các yếu tố giải phóng

Có hai hướng chung được sử dụng để đánh giá vai trò các endorphin trong sinh lý bình thường. (hàng 69-2). Hướng thứ nhất là xác định khi đưa trực tiếp các chất peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh vào động vật hoặc người bằng đường toàn thân hoặc qua dịch não tủy. Ví dụ, việc sử dụng có tính chất được lý học chất  $\beta$ -endorphin làm tăng bài tiết hormone tăng trưởng (GH), prolactin (Prl), arginin-vasopressin (AVP) và giảm chế tiết ACTH, cortisol hormone hình thành hoàng thể (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH). Người ta cho rằng tác dụng của  $\beta$ -endorfin trên tuyến yên không phải do tác dụng trực tiếp lên tuyến mà do điều hòa giải phóng các hormone từ vùng dưới đồi vì thế chúng không phải là yếu tố giải phóng trực tiếp của vùng dưới đồi. Cách tiếp cận khác trong việc xác định vai trò các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh là đánh giá tác dụng các chất đối kháng thuốc phiện chọn lọc như naloxon. Các chất này ngăn cản tác dụng các chất thuốc phiện nội sinh, làm bộc lộ vai trò tương lực hoặc sinh lý của các peptid có hoạt tính thuốc phiện. Dùng naloxon vào làm tăng LH, FSH, ACTH và ngăn chặn tăng nồng độ prolactin do (stress). Tuy nhiên, naloxon không làm giảm nồng độ GH ở những bệnh nhân tu cát (acromegaly)

hoặc nồng độ Prl ở những người bị u tế bào sinh prolactin.

**Hàng 69-2. Các tác dụng nội tiết của các peptid có hoạt tính thuốc phiện và các chất đối kháng thuốc phiện.**

Các hormone	Peptid dạng thuốc phiện	Naloxon phiện
Hormon tạo hoàng thể (LH)	↓	↑
Hormon kích thích nang (FSH)	↓	↑
Hormon tăng trưởng (GH)	↑	↔
Prolactin (Prl)	↑	↔ hoặc ↓
Hormon chống bài niệu (ADH)	↓	↑
Hormon hướng về thương thần (ACTH)	↓	↑
Cortisol	↓	↑
Insulin	↑	↔
Glucagon	↑	↔
Somatostatin	↓	↔

#### Nội tiết học sinh sản

Dựa các chất đối kháng thuốc phiện vào có thể làm biến đổi cách chế tiết các gonadotropin khiến người ta nghĩ tới vai trò endorphin trong sinh sản bình thường. Các tác dụng đó phụ thuộc giới, tuổi, chủng loại và nồng độ các steroid giới tính hormone của. Dùng chất đối kháng thuốc phiện vào sẽ làm tăng tần số và biến đổi chế tiết và giao động của LH. Khiến người ta nghĩ rằng các gonadotropin bị các peptid có hoạt tính thuốc phiện ức chế về mặt trương lực. Các endorphin có trong máu hệ thống gánh hạ khứu não các loài linh trưởng. Nồng độ các endorphin cao nhất thời kỳ giữa giai đoạn tạo nang và thời kỳ hoàng thể của chu kỳ kinh nhưng hoàn toàn không phát hiện được lúc hành kinh. Tương tự nồng độ  $\beta$ -endorphin ở tuần hoàn gánh hạ khứu não thấp hoặc không do được ở những động vật bị cắt bỏ đường trung điều này gợi ý rằng các steroid đường trung có thể điều hòa vai trò cho phép điều tiết endorphin tại hạ khứu não và  $\beta$ -endorphin có thể có vai trò điều hòa trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường.

Ngoài ra, các endorphin có thể có vai trò trong sự trưởng thành giới tính. Tăng đều dẫn nồng độ  $\beta$ -endorphin huyết tương xảy ra trong quá trình dậy thì của con người và giảm tinh nhạy cảm với ức chế chế tiết LH qua vai trò trung gian của chất thuốc phiện ở trực ductus đái-tuyến yên xảy ra ở động vật khi chúng trưởng thành. Do vậy, sự "thoát khỏi" ức chế trưởng lực có thể báo hiệu bắt đầu dậy thì.

Chức năng sinh sản bắt thường ở một số phụ nữ có thể có liên quan đến sự biến nồng độ các peptid có hoạt tính thuốc phiện. Stress cực mạnh thường làm chậm dậy thì ở các cô gái. Tương tự, phụ nữ có thể bị rối loạn kinh nguyệt hoặc thậm chí mất kinh trong những lần bị stress, điều này có lẽ phản ánh tác dụng của nồng độ endorphin trung ương do stress sinh ra và kéo theo sự ức chế chế tiết gonadotropin từ tuyến yên.

Những phụ nữ nghiên thuoc ngủ ít khi kinh nguyệt bình thường (thậm chí thấy rõ cả sút cắn). Tình trạng này một lần nữa gợi ý mối liên quan giữa sự hoạt hóa thư thể thuốc phiện với sự ức chế chức năng sinh sản về phương diện nội tiết. Cuối cùng, nồng độ  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch ở máu ngoại biên phản ánh sự chế tiết của tuyến yên) tăng nhiều lần khi tập luyện đều đặn và tích cực, cũng như thiếu kinh hoặc vô kinh ở những nữ vận động viên có thể phản ánh tác dụng của  $\beta$ -endorphin sinh ra do tập luyện đối với chế tiết gonadotropin. Vì thế, trong một số tình trạng "stress" các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh có thể dùng để ức chế rụng trứng. Sau nữa, bên cạnh não và tuyến yên, hệ thống tiền endorphin/tiền ACTH có cả ở buồng trứng, tinh hoàn và rau thai cũng gợi ý vai trò các chất thuốc phiện nội sinh đối với sinh sản.



### Dai thao duong

Các tế bào chứa endorphin có họ hàng gần gũi với các tế bào chứa Insulin trong tụy nội tiết.  $\beta$ -endorphin kích thích sự giải phóng insulin và glucagon, ức chế chế tiết somatostatin và những tác dụng này có thể bị naloxon làm đảo ngược. Những bệnh nhân dài đường không phụ thuộc insulin, dùng chlorpropamide để đỡ mệt sau khi uống rượu. Dapse ứng đó mệt này bị naloxon ức chế, còn các peptid có hoạt tính thuốc phiện lại làm nó xuất hiện, nên người ta cho là có liên quan tới tăng tinh nhạy cảm với các thuốc phiện nội sinh ở những người mắc bệnh dài đường. Tuy nhiên, ý nghĩa vai trò của endorphin đối với chuyển hóa carbon hydrat hoặc phản đóng góp của  $\beta$ -endorphin vào sinh lý bệnh học dài đường còn chưa được xác lập.

### SINH LÝ THẦN KINH CỦA CÁC PEPTID CÓ HOẠT TÍNH THUỐC PHIỆN NỘI SINH

#### Xác định vị trí giải phẫu

$\beta$ -endorphin có trong tuyến yên và não; Tại tuyến yên của người, người ta thấy các tế bào chứa ACTH và endorphin ở vùng trước giữa của thùy trước, vùng bờ sau của thùy trước và trong các sợi thần kinh của thùy sau. Theo tiêu chuẩn sinh hóa tế bào học, tuyến yên là nơi giàu endorphin nhất trong cơ thể. Vùng dưới đồi chứa các tế bào thần kinh tổng hợp endorphin. Các neuron này có những nhánh dài延伸 tới tận các vùng não khác. Chẳng hạn các vùng não gần với hệ viền chứa một lượng đáng kể  $\beta$ -endorphin, phản ứng miễn dịch, điều này gợi ý vai trò của nó về tri nhớ, học tập và cảm xúc.

Các neuron có chứa các endorphin thậm chí còn được phân bố rộng rãi hơn trong hệ thần kinh trung

Hình 69-4. Dapse ứng hormone đối với stress giải phóng các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh và các hormone khác vào hệ thống tuần hoàn chung và dịch não nay.

Các chữ viết tắt: CRF = Yếu tố giải phóng hormone hướng về thương thận; EP = epinephrin; NE = No-epinephrin, CNS = hệ thần kinh trung ương; ACTH = hormone hướng về thương thận.

ượng. Nồng độ các chất này rất cao trong tủy sống vùng lưng. Là vùng có nhiều thụ thể với chất thuốc phiện và có liên quan với sự dẫn truyền cảm giác đau (xem chương 3). Các enkephalin cũng còn thấy tại đường tiêu hóa. Nồng độ của chúng tại đây cao hơn cả trong não. Enkephalin được tổng hợp trong các tế bào ta có tủy thương thận và được tích lũy trong cùng những hạt chế tiết với các catecolamin. Các enkephalin được giải phóng như là một phần sự đáp ứng với các stress cùng với epinephrin và norepinephrin (hình 69-4). Tương tự, nồng độ enkephalin máu cao trong bệnh u tế bào ta có tủy.

#### Dẫn truyền đau và cảm giác đau

Các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh có vai trò trong điều hòa dẫn truyền cảm giác đau. Tại sừng sau tủy sống, các enkephalin được giải phóng từ các neuron trung gian và tác động vào các sợi cảm giác đau hướng tâm từ ngoài biến vận. Các sợi cảm giác này hình thành các khớp thần kinh trong chất xám sừng sau tủy sống cùng nối với một hệ neuron thứ hai bắt chéo và đi lên qua tủy sống gọi là đường tủy-đồi thị bên. Sự giải phóng các enkephalin (có thể bị ảnh hưởng do luồng dẫn truyền từ các trung tâm phía trên tới các neuron di xuống), ức chế giải phóng chất P-motit trung gian dẫn truyền thần kinh, làm trung gian gây đau-từ các sợi lý tâm đi vào sừng sau (xem chương 3).

Tiêm liều nhỏ  $\beta$ -endorphin vào hệ thần kinh trung ương làm giảm đau ở động vật. Kích thích đưa các vùng não liên quan đến dẫn truyền đau như vùng chất xám quanh não thất chẳng hạn sẽ làm giảm đau và tăng nồng độ endorphin hoặc enkephalin trong dịch não tủy. Ở mèo bị mổ não tiêm enkephalin vào một vùng khu trú sẽ ngăn cản có tính chọn lọc sự kích thích tự phát các neuron có liên quan đến dẫn truyền cảm giác đau.

Ở người, người ta thấy nồng độ  $\beta$ -endorphin tăng trong dịch não tủy những bệnh nhân đau mạn tính do bệnh ác tính hoặc do chứng hóa thống. Cũng như ở động vật, kích thích điện các vùng quanh não thất làm giảm đau và tăng nồng độ  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch còn tiêm trực tiếp  $\beta$ -endorphin vào dịch não tủy những người mắc bệnh ác tính giai đoạn cuối sẽ làm giảm đau kéo dài và không bị tác

dụng phu kiếu morphin.

#### Châm cứu và tác dụng của thuốc vò

Tác dụng giảm đau của châm cứu có thể là thông qua các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Trong một số nghiên cứu, giảm đau do châm cứu có kèm tăng các endorphin trong dịch não tủy và nếu tiêm đồng thời naloxon (một chất đối kháng thuốc phiện) sẽ làm mất tác dụng giảm đau của châm cứu. Tương tự, các tác dụng của thuốc vò có thể phản ánh khả năng huy động hệ thống peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh của một người. Trong những nghiên cứu mà kích thích đau là do nhổ răng, thi giảm đau bằng thuốc vò có thể bị đảo ngược bằng cách dùng naloxon. Tương tự, các hiện tượng dung nạp và phụ thuộc thuốc vò phù hợp với những đặc tính đã biết của hệ thống thuốc phiện nội sinh.

#### Các tác dụng ứng xử

Tiêm cho động vật một liều peptid có đặc tính thuốc phiện nội sinh thấp hơn liều cần để giảm đau sẽ làm phát sinh những đáp ứng hành vi đặc hiệu nổi bật.

Chuột được tiêm  $\beta$ -endorphin vào não sẽ hiện những hành vi giống như giữ nguyên tư thế do hậu quả của những cơn động kinh hồi hộp mà lan rộng. Những dạng hành vi có tính chất định hình như làm động tác "lắc như chó sói" cũng có thể gặp. Ở mèo sẽ thấy xảy ra đáp ứng kiểu hung dữ.

Ngoài ra, cũng đã có những gợi ý rằng nồng độ bất thường của các chất đang thuốc phiện nội sinh hoặc các thụ thể của chúng có thể đóng vai trò nguyên nhân hoặc hỗ trợ trong các trạng thái rối loạn tâm thần chủ yếu.

Trong một nghiên cứu về tâm thần phân liệt, lần xuất gặp áo thính giảm ở những người dùng naloxon. Tuy vậy, những cố gắng khác nhằm tìm mối tương quan giữa nồng độ  $\beta$ -endorphin với các tình trạng trầm cảm, thoái cuồng hay rối loạn tâm thần khác chưa thành công.

Người ta cho rằng hành vi nghiên ở người có liên quan với thay đổi nồng độ các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Đề nghiên thuốc ngủ có thể là một rối loạn của hệ thống thuốc phiện nội sinh mang mang tính tiền định về mặt di truyền. Ngoài ra một số hành vi thói quen khác đã được mô tả

như "nghiên" chạy marathon và những dạng tập luyện cường độ cao làm tăng dù dội nồng độ  $\beta$ -endorphin dẫn đến giả thuyết là những hoạt động này tạo ra một "sự tự thưởng" bên trong (trung tâm). Tuy nhiên, người ta chưa có những dữ kiện hậu thuẫn về nồng độ các chất thuốc phiện nội sinh của hệ thần kinh trung ương (có lẽ tại những vị trí giải phẫu rất khu trú).

## NHỮNG ĐÁP ỨNG SINH LÝ VÀ BỆNH LÝ KHÁC

### Sự sinh nhiệt

Các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh có thể có vai trò trong áp ứng thích nghi với nóng. Cho động vật tiếp xúc với nhiệt độ cao kéo dài sau đó tiêm naloxon sẽ làm tăng nhanh thân nhiệt. Các peptid được mã hóa trong các phân tử tiền thân và liên quan với các endorphin như hormon kích thích tế bào hắc tố gama ( $\gamma$ -MSH) làm giảm thân nhiệt nhanh chóng.

**Stress.** Trong quá trình stress  $\beta$ -endorphin và  $\beta$ -lipotropin chế tiết gia tăng. Tiếp thu tăng ACTH và cortisol. Tương tự, nồng độ prolactin huyết tương cũng tăng trong stress. Hiện tượng này bị ngăn chặn nếu tiêm naloxon vào cơ thể, điều này khiến người ta nghĩ rằng sự giải phóng prolactin qua trung gian stress đã được các thuốc phiện nội sinh kích thích một phần. Ở một số loài, cho ăn gây stress bị naloxon ức chế? Vai trò nội tiết và trung tâm của CRF như là một "hormon stress" gắn sự chế tiết  $\beta$ -endorphin và  $\beta$ -lipotropin tại tuyến yên với ACTH và cortisol thành một bộ phận của đáp ứng stress mặc dù chưa biết rõ các cơ quan mục tiêu chịu tác động của  $\beta$ -endorphin và  $\beta$ -lipotropin (hình 69-4).

**Kiểm soát cảm giác ngon miệng thèm ăn**  
Endorphin có thể có vai trò điều hòa bình thường cảm giác ngọt miệng và những rối loạn ăn uống ở chuột và chuột nhắt béo phì di truyền có hiện tượng tăng nồng độ  $\beta$ -endorphin và  $\beta$ -lipotropin và ACTH tại tuyến yên. Tiêm  $\beta$ -endorphin vào não các động vật hoặc tiêm morphin dưới da làm tăng cảm giác thèm ăn. Sự tăng cảm giác thèm ăn ở động vật bị béo phì di truyền (nhưng không tăng ở những con vật bình thường giống hệt nó) cũng bị naloxon ngăn chặn. Giảm cảm giác thèm ăn cũng thấy ở những người dùng các chất đối kháng thuốc phiện nội tác động của endorphin đối với hành vi ăn uống hình

như ở nhân hạnh não thái của vùng dưới đồi. Ngoài những vùng hoạt động có hiệu lực cao của endorphin ở hệ thần kinh trung ương, các thụ thể thuốc phiện còn nằm ở đường tiêu hóa. Hơn nữa,  $\beta$ -endorphin còn được tổng hợp ở tụy, tại đó nó hoạt động theo kiểu cận tiết, để kích thích giải phóng insulin và có lẽ làm tăng cảm giác thèm ăn và làm biến đổi việc sử dụng glucose.

### Huyết áp và $\alpha$ -SE

Hà huyết áp nặng và sốc kích thích tuyến yên chế tiết ACTH,  $\beta$ -endorphin và kéo theo tăng nồng độ cortisol máu tuy nhiên, phần lớn sự đáp ứng stress này có thể không có lợi cho cơ thể. Trong nhiễm trùng huyết, nồng độ  $\beta$ -endorphin phản ứng miễn dịch trong máu tăng trước khi có hạ huyết áp. Tiêm naloxon làm hồi phục huyết áp một phần hoặc hoàn toàn trong sốc nhiễm trùng, sốc tủy (hay sốc thần kinh), sốc chảy máu thực nghiệm và làm giảm tỷ lệ tử vong trong các sốc thử nghiệm này. Lượng  $\beta$ -endorphin giải phóng trong các điều kiện như vậy hình như được điều chỉnh (ít ra là ở một số loài). Tiêm naloxon trong quá trình sốc non độc tố thậm chí còn làm tăng nhiều hơn nồng độ  $\beta$ -endorphin điều này khiến ta nghĩ rằng, sự chế tiết  $\beta$ -endorphin được kiểm soát theo cơ chế hoàn ngược, vòng ức chế hoàn ngược già được định từ tuyến yên tới vùng dưới có thể xảy ra theo vòng tuần hoàn chung vì ụ giữa của vùng dưới đồi là vùng não nằm ngoài hàng rào máu não. Ngoài ra, một nghiên cứu gợi ý rằng các endorphin tuyến yên cũng di chuyển dưới đồi theo con đường tuần hoàn gánh dưới đồi - tuyến yên theo cách vẫn thường được coi là một hướng ngược dòng. Điều quan trọng cần lưu ý là nhiều chất trung gian sinh hóa học khác có thể góp phần gây sốc nhiễm trùng, như các peptid điều hòa miễn dịch, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, các thành phần chuyển hóa của acid arachidonic, các kinin và các chất khác (kể cả các chất thuốc phiện nội sinh) đều có thể tham gia vào sốc nhiễm trùng. Sự góp phần tương đối của các chất này gây hạ huyết áp hình như khác nhau tùy giống loài. Vì vậy, vai trò các endorphin và các enkephalin trong sinh lý bệnh của sốc nhiễm trùng ở người còn được nghiên cứu thêm.

### Điều hòa hô hấp

Các thụ thể thuốc phiện trong các vùng não chịu trách nhiệm điều hòa hô hấp nhưng vai trò các

yếu tố này trong điều hòa hô hấp chưa được xác định. Trong một công trình nghiên cứu, điều trị những bệnh nhân bị bệnh phổi mạn tính có tác nghiệm bằng naloxon làm tăng mức độ đáp ứng thông khí đối với sức đề kháng đường thở và làm tăng khở thở. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác, naloxon không làm tăng đáp ứng với CO<sub>2</sub> khi cho thở lại. Hơn nữa, đáp ứng thông khí với giảm oxy máu trong thời gian ngắn không thấy thay đổi do naloxon ở người lớn bình thường. Vì vậy, không chắc gì các endorphin đã đóng vai trò quan trọng trong điều hòa hô hấp. Thay vì chúng chỉ tham gia vào ở chế độ điều chỉnh khí và có thể có được trách nhiệm trong các biến thiên điều hòa hô hấp của từng cá nhân. Hoặc giả các tác dụng của chúng có thể tăng lên khi các cơ chế điều hòa bình thường bị rối loạn.

#### Các tương tác với hệ thống miễn dịch

Các chất thuốc phiện nội sinh có thể tạo nên mối liên hệ sinh hóa giữa não, hệ thần kinh nội tiết với hệ miễn dịch đồng thời cũng có thể giúp giải thích quan niệm là cảm xúc có thể làm thay đổi đáp ứng miễn dịch khá dễ làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và che lấp bệnh ác tính khi sự kiểm soát miễn dịch không còn ở trạng thái tối ưu nữa.

Các thử nghiệm phiến thấy hiện diện trong các bạch cầu hạt, tế bào lympho và các bạch cầu đơn nhân người và có một số bằng chứng là các tế bào lympho sản xuất ra một chất giống  $\beta$ -endorphin. Điều không may là những cố gắng để xác định năng lực điều hòa các đáp ứng miễn dịch của các peptid có hoạt tính thuốc phiện lại cho thấy có sử dụng ức chế lẩn kích thích. Điều này thuộc về các thử nghiệm được sử dụng. Các peptid có hoạt tính thuốc phiện kích thích hóa huống động của đại thực bào người, ức chế hoặc kích thích ống sinh các tế bào lympho và tác động không đồng đều lên hoạt động tự nhiên của các tế bào diệt. Các tác dụng chính hợp này của các chất thuốc phiện lên đáp ứng của hệ miễn dịch *in vivo* vẫn còn đang được làm sáng tỏ.

#### Làm tăng cảm giác

Những hiểu biết sâu sắc thu thập được từ việc nghiên cứu các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh đem lại những hiểu hẹn trong điều trị nhiều rối loạn, đặc biệt trong lĩnh vực sinh đẻ, kiểm soát cảm giác

thêm ăn và chữa bệnh béo phì. Làm sảng túc con đường và cách thức dẫn truyền cảm giác đau là những nhiệm vụ quan trọng trong điều trị đau. Những hiểu biết sâu hơn nữa về cơ chế tác dụng và những đáp ứng của tế bào đối với các peptid này có thể giúp hiểu biết thấu suốt bản chất sinh bệnh của hiện tượng nghiên, dung nạp và cai thuốc ngủ và về bản chất các biện pháp xử lý hiện tượng này. Các thông tin liên quan đến tâm lý và bệnh tâm thần cũng có thể thu được nhờ những nghiên cứu các peptid này và naloxon đang được nghiên cứu như là một phần trong chế độ điều trị sốc nhiễm trùng. Hiểu biết cấu trúc các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh đã cho phép hóa tổng hợp các chất này và chế tạo các chất tương tự. Các chất tương tự chưa bao giờ một trong những đặc tính sau đây đều có thể có tác dụng làm sảng: thời gian tác dụng kéo dài, dưới dạng uống, có hiệu quả cao, có tính chọn lọc trong phổ tác dụng của các thuốc phiện. Nhiều nguyên tắc quan trọng trong xuất hiện các quá trình nghiên cứu các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Các đặc tính sinh học của các peptid xuất hiện tự nhiên này phụ thuộc không những vào cấu trúc của chúng mà còn phụ thuộc vào vị trí của chúng, và loại tế bào mà chúng tương tác. Ví dụ, chất có cùng cấu tạo hóa học nhưng có thể hoạt động vừa như chất điều hòa thần kinh làm giảm đau vừa như một hormone ảnh hưởng đến chế tiết gonadotropin.

Ngoài ra, việc nghiên cứu hệ thống peptid này đã chỉ rõ một nguyên tắc được lý học cơ bản. Các thử nghiệm với các thuốc thi tương tác một cách bình thường với các yếu tố liên kết nội sinh. Những chất nội sinh như vậy có thể thuộc một nhóm hóa học khác với thuốc (như morphin là một alkaloid còn endorphin là một peptid). Hơn nữa, các chất nội sinh có thể tác dụng mạnh hơn và ít tác dụng phụ hơn thuốc hiện đang được dùng. Khai thác nguyên lý này có thể phát hiện được các phức hợp nội sinh có tác dụng giống digoxin, giống các thuốc chống trầm cảm buồng hay giống benzodiazepin. Phân lập được các chất này và xác định được cấu tạo của chúng sẽ cung cấp những chất có hoạt tính sinh học mới.

## Mục 4. Dinh dưỡng

### 70. CÁC NHU CẦU DINH DƯỠNG

#### CÁC CHẤT DINH DƯỠNG THIẾT YẾU VÀ KHÔNG THIẾT YẾU VÀ NGUỒN CỦA HÓA (NHU CẦU, MỨC CHO PHÉP, VÀ MỨC CHUẨN ĐỘNG)

Trong vài thập kỷ qua, những yếu tố khác nhau như tăng thu nhập cá nhân, mở rộng các chương trình trợ giúp công cộng, và có thức ăn chứa nhiều vitamin và muối khoáng, đã làm giảm sự lây hành phổ biến các bệnh suy dinh dưỡng cổ điển. Tuy nhiên, bệnh suy dinh dưỡng, cả hai thể nặng và nhẹ, còn là một vấn đề lớn, đặc biệt là ở những người nghèo, người già, những người nghiện rượu, người mắc bệnh mạn tính và các bệnh nhân trong bệnh viện. Rất thường là tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân không được biết đến trong khi đánh giá về lâm sàng, và các nhu cầu dinh dưỡng toàn bộ không được đáp ứng trong khi điều trị ở bệnh viện.

Để tiếp cận một cách hợp lý sự chăm sóc dinh dưỡng, người thầy thuốc đã hiểu bệnh tật ảnh hưởng như thế nào tới hai loại nguồn dinh dưỡng (nhu cầu và mức chịu đựng), cần phải đánh giá tình trạng dinh dưỡng hiện tại của bệnh nhân, tính toán nhu cầu để duy trì và bổ sung đủ, và áp dụng việc điều trị dinh dưỡng thích hợp.

Cơ thể chứa hàng nghìn loại các phân tử hữu cơ, nhưng ngoài nguồn năng lượng và nước ra, để đảm bảo nhu cầu cho sức khỏe chỉ cần dựa vào 24 hợp chất hữu cơ là 9 acid amin thiết yếu, 2 acid béo và 13 vitamin. Phần lớn các phân tử hữu cơ có trong thức ăn, mặc dù chúng được cơ thể chuyển hóa hay đồng hóa, nhưng là "không thiết yếu" với ý nghĩa là sự thiếu chúng trong khẩu phần ăn không gây ra bệnh tật. Sự đơn giản của các nhu cầu dinh dưỡng, so sánh với sự phức tạp của thành phần cơ thể, là kết quả của một khả năng đáng chú ý của cơ thể, là sinh tổng hợp nội sinh.

Các thành phần vô cơ trong thức ăn, về dinh dưỡng, 15 thứ được coi là thiết yếu, đó là calci, phospho, iốt, magie, kẽm, đồng, kali, natri, clo, coban, crôm, mangan, molibden và seleni (có thể arsen, vanadi và thiếc cũng là những nguyên tố rất thiết yếu). Nhu cầu về một chất dinh dưỡng thiết yếu được xác định như là một lượng nhỏ nhất để duy trì khối lượng, thành phần hóa học, hình thái và chức năng sinh lý bình thường của cơ thể và phòng ngừa được bất kỳ dấu hiệu hóa sinh và lâm sàng nào của tình trạng thiếu hụt tương ứng. Ở trẻ em, một tiêu chuẩn thêm nữa là có tốc độ phát triển bình thường. Khi việc đưa chất dinh dưỡng thiết yếu vào bị hạn chế, cơ thể có thể bảo toàn chất dinh dưỡng này bằng cách tăng hấp thu (thí dụ calci, sắt); bằng bài tiết tối thiểu (thí dụ natri, kali, magie, clo, phospho, nước); và bằng sự huy động các nguồn dự trữ của cơ thể (thí dụ vitamin A, vitamin B, các acid béo thiết yếu). Chỉ khi nào những phản ứng giữ bằng định nội môi này không đáp ứng đủ thì tình trạng suy dinh dưỡng mới xuất hiện. Từ lúc thu nhận chất dinh dưỡng thiết yếu bị gián đoạn (thí dụ trong nuôi dưỡng toàn phần ngoài đường tiêu hóa bằng một công thức không đầy đủ), đến khi phát sinh tình trạng suy dinh dưỡng, thời gian cầm cự tỷ lệ với thương số của nguồn dự trữ của cơ thể chia cho nhu cầu hàng ngày.

Vì nhu cầu thay đổi theo từng cơ thể do nhiều yếu tố di truyền và môi trường, khẩu phần ăn đề nghị (RDA) sẽ cung cấp một giới hạn an toàn đủ để bảo đảm nhu cầu của 90 đến 95 % số người khỏe (bảng 70-1 và 70-2). RDA được xác định như sau:

- 1- Ở những người lớn khỏe mạnh, nhu cầu protein (hay các thành phần acid amin của nó) và các chất khoáng lớn (như cầu trên 100 mg mỗi ngày) có thể được đánh giá bằng kỹ thuật cân đối. Số cân đối hàng ngày của mỗi nguyên tố bằng số ăn vào trừ đi số thải ra (nước tiểu cộng với phân). Nhu cầu về mỗi acid amin hay muối khoáng lớn là lượng thu nhận nhỏ nhất để duy trì được sự cân đối bằng zéro đối với nitít hay đối với muối khoáng được nghiên cứu. Một cân đối âm của bất kỳ nguyên tố

thiết yếu nào, nếu có thời gian dài dài, sẽ dẫn tới bệnh và chết.

2- Ở trẻ nhỏ và trẻ đang tuổi lớn, nhu cầu năng lượng và các chất dinh dưỡng thiết yếu là số lượng nhỏ nhất của mỗi thứ để duy trì mức phát triển tối ưu, trong khi các nguyên tố khác được cung cấp ở mức đầy đủ.

3- Đối với các chất dinh dưỡng vi lượng (nhu cầu dưới 100 mg hàng ngày) nhu cầu là lượng thu nhận nhỏ nhất hàng ngày để phòng ngừa sự xuất hiện tình trạng thiếu chất dinh dưỡng đặc hiệu.

Bảng 70-3 liệt kê các acid amin cần cho trẻ em và người lớn để minh họa ảnh hưởng của tuổi đối với nhu cầu chất dinh dưỡng. Bảng 70-4 mô tả những đặc điểm của bệnh xảy ra khi mỗi chất dinh dưỡng thiết yếu bị thiếu.

Một ngưỡng dinh dưỡng khác là mức chịu đựng tối đa đối với một chất dinh dưỡng. Cũng giống như thu nhận một chất dinh dưỡng dưới mức xác định sẽ gây bệnh tật, việc thu nhận quá mức đối với nhiều loại chất dinh dưỡng (cả thiết yếu lẫn không thiết yếu) sẽ làm rối loạn cấu trúc hoặc chức năng của cơ thể. Thu nhận quá mức chịu đựng có thể dẫn tới các triệu chứng cấp diễn có thể hồi phục tới tổn thương cấp diễn thường xuyên; hay sự hủy hoại hệ thống dần dần (bảng 70-5). Một khẩu phần ăn sinh lý làm cho sự thu nhận mỗi chất dinh dưỡng ở giữa hai ngưỡng: nhu cầu tối thiểu và mức chịu đựng tối đa.

Sự nhận biết là có thể mọi quá trình dinh dưỡng đều có tầm quan trọng đặc biệt trong dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, khi mà các cơ chế tiêu hóa (chán ăn, nôn, hấp thụ không hoàn toàn, ỉa chảy) bình thường vẫn giúp bảo vệ cơ thể chống lại tác dụng của sự thu nhận quá thừa chất dinh dưỡng, đã bị bỏ qua.

Mặc dù các trị số cho phép của một số chất dinh dưỡng thiết yếu đã được xác định, nhưng mức chịu đựng tối đa thực tế trong nhiều trường hợp vẫn chưa chắc chắn.

#### CÁC YẾU TỐ LÀM THAY ĐỔI NGƯỜNG DINH DƯỠNG

Khẩu phần ăn dễ nghị và mức chịu đựng tối đa của mỗi một chất dinh dưỡng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: tốc độ sinh trưởng, tuổi, lao động, mang thai và cho con bú, thành phần hóa học của thức ăn, bệnh tật, thuốc men.

Ngoài ra một số yếu tố khác như đường đưa vào,

tốc độ và thời điểm ăn cũng ảnh hưởng đến nhu cầu và mức chịu đựng. Vì "cửa sổ" giữa nhu cầu và mức chịu đựng thì hẹp nên việc điều khiển dinh dưỡng càng trở nên khó khăn hơn. (Thí dụ việc cho protein đổi với người bị suy kiệt, các bệnh nhân có bệnh não, xơ gan).

#### CÁC YẾU TỐ SINH LÝ

Sự phát triển, lao động, mang thai và cho con bú (bảng 70-1) làm tăng nhu cầu hàng ngày về năng lượng và về hầu hết các chất dinh dưỡng thiết yếu đối với một đơn vị trọng lượng cơ thể. Ở người có tuổi, nhu cầu năng lượng cơ sở trên 1 kilogram thể trọng ngạc là tương đương như người trẻ. Tuy nhiên, nhu cầu năng lượng giảm dần theo tuổi do giảm khối mạc của cơ thể và giảm hoạt động. Nhu cầu về acid amin và calci ở tuổi già có thể cao hơn. Nói chung, sự thu nhận chất dinh dưỡng một cách tối ưu cho những người già còn chưa được xác định.

#### THÀNH PHẦN ĂN KHẨU PHẦN ĂN

Các khẩu phần ăn với những hàm lượng như nhau của nitơ, hydrat carbon để tiêu, lipid, các vitamin và muối khoáng thì khả năng chuyển hóa của các chất dinh dưỡng này có thể thay đổi lớn. Như vậy, tất cả các loại protein là không có hiệu quả ngang nhau trong đáp ứng nhu cầu hàng ngày, do sự khác nhau về tính để tiêu hay hàm lượng của các acid amin thiết yếu (bảng 70-6). Sự hấp thụ ở dạ dày ruột của một số muối khoáng chịu ảnh hưởng có một những thành phần phản ứng khác trong khẩu phần ăn. Sự sử dụng vitamin có thể chịu ảnh hưởng của mức độ các chất dinh dưỡng lõi hữu cơ được đưa vào. Các thí dụ dẫn ra ở bảng 70-7.

#### ĐƯỜNG Đưa VÀO, TỐC ĐỘ, THỜI ĐIỂM (XEM CHƯƠNG 74).

Các khẩu phần ăn được liệt kê trong các bảng từ 70-1 tới 70-3 áp dụng cho sự dinh dưỡng bằng đường tiêu hóa. Đối với một số chất dinh dưỡng cần có những số lượng khác nhau cho nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa. Sự hấp thụ thật sự của dạ dày ruột của các acid amin, hydrat carbon, lipid, natri, clo, kali bình thường là lớn hơn 90% (bảng 70-8) và các chất dinh dưỡng này có cùng một khẩu phần để nghị đối với đường tiêm tĩnh mạch cũng như đối với đường tiêu hóa. Tuy nhiên, đối với những chất muối khoáng thiết yếu khác, sự hấp thụ thực sự chỉ chiếm 50 phần trăm hay ít hơn (bảng 70-8); vì vậy nhu cầu cho đường tiêm tĩnh mạch chỉ là một phần của nhu cầu do đường miệng. Cũng như vậy, nhu cầu của các acid amin không giống nhau khi đưa

vào bằng đường tiêu hóa hay đường ngoài tiêu hóa. Sau khi ăn và hấp thụ vào hệ tĩnh mạch của một phần của acid amin đã hấp thụ bị thoái biến hay chuyển dạng trong "chặng đầu tiên" qua gan nơi có chứa nhiều enzym cho thoái biến các acid amin và chuyển hóa trung gian. Trải lại các acid amin chuyển qua đường tĩnh mạch đã bỏ qua một phần con đường đã thoái biến và sinh tổng hợp này và tới các nitơ tổng hợp protein trong cơ và trong các mô khác ngoài gan.

Thời điểm có thể là quan trọng. Thị dụ, tất cả các acid amin thiết yếu phải được cung cấp đồng thời.

Bảng 70-1. Khẩu phần ăn hàng ngày đề nghị<sup>a</sup>

Tuổi Năm	Trọng lượng kg	chiều cao cm	Năng lượng Kcal	Protein g	Các vitamin tan trong dầu		
					Vitamin A RE <sup>b</sup> /μg	Vitamin D <sup>c</sup> μg	Vitamin E mg/TE
<b>TRẺ NHỎ</b>							
0-05	6	60	kgx115	kgx22	420	10	3
0,5-1,0	9	71	kgx105	kgx2,0	400	10	4
<b>TRẺ EM</b>							
1-3	13	90	1300	23	400	10	5
4-6	20	112	1700	30	500	10	6
7-10	28	132	2400	34	700	10	7
<b>NAM GIỚI</b>							
11-14	45	157	2700	45	1000	10	8
15-18	66	176	2800	56	1000	10	10
19-22	70	177	2900	56	1000	7,5	10
23-50	70	178	2700	56	1000	5	10
51+	70	178	2400	56	1000	5	10
<b>NỮ GIỚI</b>							
11-14	46	157	2200	46	800	10	8
15-18	55	163	2100	44	800	10	8
19-22	55	163	2100	44	800	7,5	8
23-50	55	163	2000	44	800	5	8
51+	55	163	1800	44	800	5	8
<b>MANG THAI</b>							
CHO CON BÚ				+300	+30	+200	+5
				+500	+20	+400	+3

Bảng TB-1 (tiếp theo)

Các vitamin tan trong nước								Các muối khoáng					
Axit ascorbic/min mg	Thia- flavin mg	Ribo- flavin mg	Niacin mg NE <sup>d</sup>	Vita- minB6 mg	Fola- cin $\mu$ g <sup>f</sup>	Vita- min B12 $\mu$ g	Calci g	Phot- pho mg	Magni- um mg	Sắt mg	Kẽm mg	iốt mg	
<b>TRẺ NHỎ</b>													
35	0,3	0,4	6	0,3	30	0,5	360	240	50	10	3	40	
35	0,5	0,6	8	0,6	45	1,5	1,5	540	360	70	15	550	
<b>TRẺ EM</b>													
45	0,9	0,8	9	0,9	100	2,0	800	150	15	10	70		
45	0,9	1,0	11	1,3	200	2,5	800	800	200	10	10	90	
45	1,2	1,4	16	1,6	300	3,0	800	800	250	10	10	120	
<b>NAM GIỚI</b>													
50	1,4	1,6	18	1,8	400	3,0	1200	1200	350	18	15	150	
60	1,4	1,7	18	2,0	400	3,0	1200	1200	400	18	15	150	
60	1,5	1,7	19	2,2	400	3,0	1200	800	350	10	15	150	
60	1,2	1,4	16	2,2	400	3,0	1200	800	350	10	15	150	
<b>NỮ GIỚI</b>													
60	1,1	1,3	15	1,8	400	3,0	1200	1200	300	18	15	150	
60	1,1	1,3	14	2,0	400	3,0	1200	1200	300	18	15	150	
60	1,1	1,3	14	2,0	400	3,0	800	800	300	18	15	150	
60	1,1	1,3	14	2,0	400	3,0	800	800	300	18	15	150	
60	1,0	1,2	13	2,0	400	3,0	800	800	300	18	15	150	
60	1,0	1,2	13	2,0	400	3,0	800	800	300	10	15	150	
<b>MANG THAI</b>													
+20	+0,4	+0,3	+2	+0,6	+400	+1,0	+400	+400	+150	h	+5	125	
<b>CHO CON BÚ</b>													
+40	+0,5	+0,5	+5	+0,5	+100	+1,0	+400	+400	+150	h	+10	250	

a- Các khẩu phần đề nghị là nhằm dự phòng cho các thay đổi theo từng cá nhân trong số lứa ở hầu hết người bình thường sống ở Hoa Kỳ dưới các stress thông thường. Khẩu phần ăn cần được dựa trên nhiều loại thực phẩm đường dinh dưỡng cung cấp các chất dinh dưỡng khác mà nhu cầu của con người chưa được xác định rõ.

b- RE = retinol đương lượng. 1 đương lượng retinol = 1 $\mu$ g retinol hay 6 $\mu$ g  $\beta$ -caroten

c- Cholecalciferol: 10 $\mu$ g cholecalciferol = 400 IU vitamin D

d-  $\alpha$ TE:  $\alpha$  Tocopherol đương lượng. 1mg  $\alpha$ -tocopherol = 1 $\alpha$ TE

### Vitamin A, mgRE

e. NE = Niacin đương lượng. INE = 1 mg niacin hay 60mg tryptophan trong khẩu phần.

f. Khẩu phần folacin liên quan với nguồn thức ăn như đã được xác định bằng thử nghiệm *lactobacillus* sau khi điều trị bằng các enzym (kiết hợp) làm cho dạng polyglutamyl của vitamin có thể dùng được đối với cơ thể thử nghiệm.

g. RDA đối với vitamin B12 ở trẻ nhỏ là dựa trên năng lượng trung bình của vitamin trong sữa người. Khẩu phần sau khi sữa dựa trên năng lượng đưa vào (như viện hàn lâm nhà khoa Hoa Kỳ đã đề nghị) và có xét đến các yếu tố khác như sự hấp thụ của ruột.

h. Như cầu tăng lên trong khi có thai không thể được đáp ứng bởi hàm lượng sắt trong chế độ ăn thông thường ở Hoa Kỳ, cũng không bởi sự trữ sắt của nhiều phụ nữ, do đó... để nghỉ dùng từ 30-60mg sắt bổ sung thêm. Như cầu về sắt trong khi cho con bú là không khác biệt mấy so với những người phụ nữ không mang thai nhưng nên bổ sung liên tục cho người mẹ trong hai tới ba tháng sau khi sinh, để lập lại kho dự trữ đã bị cạn kiệt do có thai.

Bảng 70-2. Chỉ số ăn hàng ngày đầy đủ và an toàn có các vitamin và muối khoáng chọn lọc

	Vitamin		Các nguyên tố vi lượng				
	Tuổi năm	μg	Vitamin K μg	Biotin μg	Acid pantothenic mg	Dồng mg	Mangan mg
Trẻ sơ	0-0,5	12	35	2	0,5-0,7	0,5-0,7	0,1-0,5
	0,5-1,0	10-20	50	3	0,7-1,0	0,7-1,0	0,2-1,0
Trẻ em và thanh niên	1-3	15-30	65	3	1,0-1,5	1,0-1,5	0,5-1,5
	4-6	20-40	85	3-4	1,5-2,0	1,5-2,0	1,0-2,5
	7-10	30-60	120	4-5	2,0-2,5	2,0-3,0	1,5-2,5
	11+	50-100	100-200	4-7	2,0-3,0	2,5-5,0	1,5-2,5
Người lớn		70-140	100-200	4-7	2,0-3,0	2,5-5,0	1,5-4,0

Bảng 70-2. (tiếp theo)

	Các chất điện giải					
	Crom mg	Seleni mg	Molybden mg	Natri mg	Kali mg	Clo mg
Trẻ nhỏ	0,01-0,04	0,01-0,	0,03-0,36	115-350	350-925	275-700
	0,02-0,06	0,02-0,06	0,04-0,08	250-750	425-1275	400-1200
Trẻ em và thanh niên	0,02-0,08	0,02-0,08	0,05-0,10	325-975	550-1650	500-1500
	0,03-0,12	0	0,06-0,15	450-1350	775-2350	700-2100
	0,05-0,20	0,05-0,20	0,10-0,30	600-1800	1000-3000	925-2775
	0,05-0,20	0,05-0,20	0,15-0,50	900-2700	1525-4575	1400-4200
Người lớn	0,05-0,20	0,05-0,20	0,15-0,50	1100-3300	1875-5625	1700-5100

\* Vì có ít thông tin để làm cơ sở cho khẩu phần ăn, nên phần này không được đưa vào bảng chính của khẩu phần ăn, nhưng được cung cấp ở đây dưới hình thức các chế độ ăn để nghị.

+ Vì mức nhiễm độc đối với nhiều nguyên tố vi lượng có thể gấp nhiều lần chế độ ăn bình thường nên mức cao của các nguyên tố vi lượng đã cho ở bảng này không phải là quá mức bình thường.

Chính vì những lí do này, nên nhu cầu hàng ngày của những chất dinh dưỡng thiết yếu đưa vào bằng ngoài đường tiêu hóa là còn chưa xác định.

#### Bệnh

Các nhu cầu dinh dưỡng và mức chịu đựng có thể thay đổi do bệnh tật qua ít nhất bảy cơ chế (xem bảng 70-9).

#### 1- Tăng sử dụng các chất dinh dưỡng

Sốt nhiễm trùng và chấn thương làm tăng mức chuyển hóa khi nghỉ, và hậu quả là làm tăng nhu cầu calo hàng ngày, folat được sử dụng nhanh hơn ở bệnh nhân thiếu máu tan huyết và làm tăng luân chuyển tế bào (thiếu máu tan huyết; vẩy nến, ung thư). Nhiều nhu cầu dinh dưỡng để cung cấp đầy đủ trong suy mòn thì lớn hơn là để duy trì tình trạng dinh dưỡng bình thường. Trong trường hợp này, quá trình cung cấp đầy đủ ở người lớn cũng giống như cho sự phát triển ở trẻ em.

#### 2- Sự hấp thụ kém

Trong các tình trạng kém hấp thụ, với mỗi chất dinh dưỡng có mức hấp thụ kém hiệu quả hơn bình thường thì nhu cầu hàng ngày tăng lên một cách tương ứng.

#### 3- Khả năng hoạt hóa hay sử dụng một chất dinh dưỡng bị rối loạn

Nhu cầu vitamin D tăng lên do các bệnh thận, nó phá hủy sự hydroxyl hóa vitamin; nhu cầu folat thiamin, và pyridoxin ở những người xơ gan có thể lớn hơn bình thường, do khả năng của gan chuyển các vitamin này thành dạng hoạt động bị rối loạn. Những bệnh nhân bị chấn thương hay nhiễm trùng sử dụng glucose và triglycerid ít hiệu quả hơn so với người khỏe.

4- Mất một lượng lớn các chất dinh dưỡng Một cách bất thường có thể không giữ được các chất điện giải, hay acid amin do bệnh thận, bong, mất máu, hút dịch dạ dày qua đường mũi, in lồng, hay thẩm phân máu dẫn đến mất các chất dinh dưỡng. Một tiêu chuẩn của sự cung cấp bình thường nitơ và các muối khoáng ở người lớn là có sự cân bằng nguyên tố bằng không, nghĩa là sự đưa vào qua đường tiêu hóa bằng lượng thải qua nước tiểu và qua phân. Nếu sự thải nitơ hay muối khoáng tăng lên do mất một cách bất thường ở trong hay ngoài thận, thì sự đưa vào phải tăng lên một cách tương ứng để duy

tri sự cân bằng bằng không.

#### 5- Cao đường di hóa và bài xuất bị rối loạn

Các khuyết tật chuyển hóa có thể làm giảm cả về nhu cầu và mức chịu đựng, ví mức di hóa hoặc bài xuất các chất dinh dưỡng đều bị giảm thấp. Ở các trẻ em bị bệnh ceton-acid-niệu hay phenyleton-niệu, nhu cầu đối với phenylalanin hay các acid amin mạch nhánh là ít hơn bình thường. Các bệnh nhân urê huyết cao có giảm nhu cầu về các acid amin không thiết yếu trong chế độ ăn.

#### 6- Tăng hấp thụ

Sự hấp thụ tăng lên có thể làm giảm cả nhu cầu và mức chịu đựng. Các ví dụ là calci trong tăng calci niệu do tăng hấp thụ, sắt trong bệnh nhiễm sắc tố sắt và đồng trong bệnh Wilson.

#### 7- Các loại thuốc

Các tác nhân được lý có thể làm thay đổi nhu cầu dinh dưỡng, do gây ra rối loạn hấp thụ hay mất chất dinh dưỡng qua thận, do ngăn cản sự sử dụng chuyển hóa của chúng, hay do thúc đẩy sự di hóa.

**Bảng 70-3. Khẩu phần ăn đề nghị đối với các acid amin thiết yếu trên kilogam trọng lượng cơ thể cho trẻ nhỏ, trẻ em và các đối tượng người lớn nam giới.**

Acid amin	Trẻ	Trẻ	Người
	nhỏ	em	lớn
L-Treonin	68	28	8
L-Valin	92	25	14
L-Isoleucin	83	28	12
L-Leucin	135	42	16
L-Lysin	99	44	12
L-Tryptophan	21	4	3
L-Methionin-cystin	49	22	10
L-Phenylalanin-tyrosin	141	22	16
L-Histidin	33	7+	7+

\* Ở trẻ non có nhu cầu thêm đối với arginin, glycine, cystin và taurin.

+ Tình thiết yếu đã được xác định bằng sự cân bằng nitơ và + các acid amin huyết trong trong thời gian dài, tuy nhiên, mức khẩu phần ăn đề nghị chưa được xác định.

## Những xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Các chất điện giải huyết thanh ↑ do  
thẩm thấu huyết thanh ↑, nước tiểu  
phân chẩn có thể ↓

Suy thận, MAFIA ↓, MAMA ↓,  
creatinine/creatin cao ↓, BMR ↓

MAMA ↓, albumin, transferrin, protein  
giản reticul, huyết thanh ↓, thiếu  
máu, creatinin, cholesterol cao ↓, các acid  
amin thiếu yếu và không thiếu yếu ↑,  
urê nước tiểu/creatinin ↓

Tỷ lệ các acid béo 3 nối kép trên 4 nối kép trong huyết thanh ↑

Các acid béo 0/3 huyết thanh ↓, giảm

tiểu đường, các thử nghiệm chức năng gan bình thường.

Vitamin A huyết tương ↓, thời gian thích ứng với kali ↑

Nồng độ phosphataza kiềm huyết thanh ↑,  
25-hydroxycholecalciferol - huyết  
tương ↓,  $\text{Ca}^{2+}$  và P huyết thanh ↓.  
 $\alpha$ -tocopherol huyết tương ↓, tan huyết  
của hồng cầu trong  $\text{H}_2\text{O}_2$  pha lượng.  
Thời gian prothrombin ↑.

Nồng độ acid ascorbic trong huyết tương, tiểu cầu,  
máu toàn phần, và bạch cầu đều ↓, acid  
ascorbic nước tiểu ↓.

**Bảng 70-4. Các triệu chứng và biểu hiện của sự thiếu chất dinh dưỡng**

Chất dinh dưỡng	Những rối loạn và những triệu chứng của thiếu dinh dưỡng
Nước	Khát, mờ kém trung nước niêm mạc khô, truy mạch, tĩnh mạch tình thần thay đổi
Calo (năng lượng)	Yếu là không lao động thể lực được, mất lớp mỡ dưới da, tiêu cát, nhịp tim chậm
Protein	Thay đổi tim thận-vận động, tóc để rụng, thưa và mỏng sắc tố Viêm da "vảy và bong", phổi, tiêu cát, gan to, phổi triển giàn
Acid Linoleic	Khô mắt, bóng da dày, rụng tóc gan nhiễm mỡ, vết thương chậm lành Rối loạn thị giác
Acid linolenic	Kho mát và da, bệnh kho mát ưng sưng hóa nang lỏng, điểm Bi tốt, giảm khứ giác
Vitamin A	Còi xương và kiém phát triển ở trẻ em, nhuyễn xương ở người lớn
Vitamin D	Thiếu máu
Vitamin E	Có địa chày máu
Vitamin K	Hồi huyết, điểm xuất huyết nốt, nỗi bầm máu, chảy máu quanh răng.
Vitamin C (acid ascorbic)	lợt niêm và chảy máu.

**Thiamin  
(vitamin B1)**

Tê phu, cơ đe nhoè và yếu,  
giảm phản xạ, giảm cảm giác, tím  
nhanh, tim to, say lùm xùm huyết

**Riboflavin  
(vitamin B2)**

Vomit giác miệng (hay nôn giác miệng), bệnh về mắt,  
lưỡi đỏ sẫm, nhói lưỡi leo, macula hắc giác mạc,  
viêm mi mắt ở giác, rết lợn, ung thư lát nhót,  
viêm da biểu (âm hộ)

**Niacin**

Pellagra, lưỡi đỏ táo và khô,  
tेन nhú hoặc lưỡi bị nứt nẻ, viêm  
da pellagra, la chảy, sa sút trí tuệ  
Trang tiết bã nhòn ở mũi, môi, viêm lưỡi,  
sỏi thận, bệnh nhân kans ngoại biên.  
Giật cơ, co giật, thiếu máu hồng cầu nhỏ.

**Pyridoxin  
(Vitamin B6)**

Xanh xao, viêm lưỡi, viêm màng, la chảy  
thiếu máu.

**Folate**

Xanh xao, viêm lưỡi, viêm màng, la chảy  
đi cảm, thất điều, viêm thận  
kính thị giác, thay đổi tính thần.  
Mắt mờ, trầm cảm, nôn, viêm da,  
đau cơ.  
Mắt mờ, rõ rệt giác ngứa, nổi loét  
phai bớt, buồn nôn  
Ngưng phát triển, còi xương, nhuyễn  
xương, co giật.

**Vitamin B12**

Hình thái  
tủy xương và màu ngoài biến  
thay đổi, thiếu máu.  
Biotin nước tiểu ↓, biotin máu toàn phần ↓

**Acid pantothenic**

Acid pantothenic nước tiểu ↓  
Tiêu xương do thi-X, Ca<sup>2+</sup> huyết thanh ↓

**Thiamin  
và thiamin  
(vitamin B1)**

Hoạt tính của transketolase và thiamin  
pyrophosphat của hồng cầu ↓ và tác dụng  
của thiamin nước tiểu ↓, mức pyruvat và G.  
cetoglutarat máu ↑, nhiễm acid lactic huyết.

Hoạt tính EGR ↓ và tác dụng trên hoạt  
tinh EGR của flavin adenine dinucleotide ↑,  
hoạt tính của pyridoxal phosphat oxydaza ↓,  
và tác dụng trên đó của riboflavin trong ống nghiệm ↑  
Riboflavin nước tiểu ↓.  
N<sup>1</sup>-methylnicotinamide nước tiểu ↓  
2-pyridone/N<sup>1</sup>-methylnicotinamide nước tiểu ↓.

Hoạt tính EGOT ↓ và tác dụng của pyridoxal  
phosphate trên hoạt tính của EGOT trong  
ống nghiệm ↑ thử nghiệm quá tia triptophan ↓  
(sự bài xuất theo nước tiểu của acid xanthurenic và  
quinoxanic) sự bài tiết vitamin B6 mức tiêu ↓  
Hồng cầu và sống sót hồng huyết thanh ↓,  
sự bài xuất formiminoglutamic  
nước tiểu ↑, sau khi cho quả胎  
histidin, thiếu máu đặc hồng cầu, buch  
chu da nhăn nhó mủi, nguyễn hồng cầu không  
đòi tủy xương.

Vitamin B12 huyết thanh ↓, hình thái  
tủy xương và màu ngoài biến  
thay đổi, thiếu máu.  
Biotin nước tiểu ↓, biotin máu toàn phần ↓  
Acid pantothenic nước tiểu ↓  
Tiêu xương do thi-X, Ca<sup>2+</sup> huyết thanh ↓

Phospho	Yếu, nhuyễn xơ, tăng áp lực bao tan huyết, chức năng tim ↓, hối chứng thần kinh, say bò hấp	Tiểu đường do tim-X, P huyết thanh ↓
Magnesi	Chậm phát triển, rối loạn sinh vật, yếu, run, co giật, asthenia, loạn nhịp tim Xanh xao, yếu, giảm sức đề kháng với nhieriêm trùng, viêm gốc màng, táo nhu mô, mango kim giàu.	Mg RBC trong nước tiểu và huyết thanh ↓
Sắt	Phai ban dạng vẩy nến, vẩy eczema, kiểm phát triển, thiếu năng sinh dục; chậm dậy thi, chậm bình vết thương, giảm vị giác, số ánh sáng, trót. Buồn nôn, các triệu chứng của thiếu năng tuyến giáp Xanh xao	Sắt trong tủy xương và huyết tương ↓, ferritin huyết thanh ↓, thiếu máu nhiriết sắc niêu hồng cầu. Kẽm trong nước tiểu 24 giờ và huyết tương ↓
Iod		TSH ↑, T <sub>3</sub> và T <sub>4</sub> ↓, iod trong nước tiểu 24 giờ ↓, giú RAI ↓.
Dihidro		Giam hạch cầu trung tính, thiếu máu niêu hồng cầu nhiriết sắc, giảm sứ huyết, lỏng xutong, đồng trong niêu tiểu và huyết tương ↓, ceruloplasmin ↓.
Pilo		Crom huyết thanh ↓ Crom niêu niêu ↓
Cromo		Selen ở hồng cầu, huyết tương ↓, hoạt tính glutathione peroxydaza ↓
Selen		Na <sup>+</sup> huyết thanh ↓, BN/creatinin ↑.
Natri	Yếu cơ và chuột rút, lú lẫn, thở nhanh, giảm huyết áp, ít miêu Mệt mỏi, da nhieu, ticc ruột, yếu cơ	K <sup>+</sup> huyết thanh và nước tiểu ↓, 40K cơ thể ↓, ECG bất thường.
Kali		Cl <sup>-</sup> huyết thanh ↓.
Clor	Chimiter nhai, vò cổ, chán ăn, nhiriết kinh	

Ghi chú: EMR = acid độ chay/độ hóa cơ nh;  
BN/creatinin = natri, urê huyết/creatinine huyết cao = creatinin nước tiểu 24 giờ/độ chay/độ hóa cơ;  
ECG = điện tâm đồ;  
Transaminase glutamic - amidotransferase hàng đầu; GGT = glutathione reductase hàng đầu; MAMA = vắng mồi giải cách kỵ; RAI = lọc phổi  
xét: RBC = hồng cầu; T<sub>3</sub> = triiodothyronine; T<sub>4</sub> = thyroxin; TSH = hormone kích thích tuyến giáp.

**NHỮNG CHẤT DINH DƯỠNG THIẾT YẾU RIÊNG RẼ.** Nước khẩu phần hợp lý là 1ml/kcal cho người lớn và 150ml/kg cân nặng cho trẻ nhỏ. Nhu cầu nước thiêt thi ít hơn nhiều so với khẩu phần thường lệ, phụ thuộc vào chất hấp thu đã thành và sẽ thành dung dịch đưa vào (protein phân tử lớn, natri, clo và kali), khả năng cõ đặc của thận và sự mất mát ngoài thận. Bình thường 50 tới 100ml mỗi ngày bị bài xuất theo phân, 500 tới 1000 ml bị mất do thở ra và huy hơi (mất không cảm thấy) và số còn lại được bài xuất qua nước tiểu. Lượng nước uống vào

**Bảng 70-8. Các hội chứng gây nên do đưa vào hay hấp thu quá nhiều các chất dinh dưỡng bằng đường miệng hay do truyền quá mức bằng đường ngoài tiêu hóa**

Chất dinh dưỡng	Biểu hiện của quá mức
Nước	Phát, nhức đầu, nôn, cao huyết áp
Calo	Béo phì
Protein	Lâm nặng thêm những sai sót bẩm sinh về dị hóa acid amin hay "bệnh tích tự ni to, tổn thương thận".
Lipid	Ở những người có tố bẩm lipid-huyết cao.
Vitamin A	Nhức đầu, nôn, bong da, chân tay, các xương dài bị phình ra, xơ gan.
Vitamin D	Tăng calci huyết, sỏi thận, chức năng thận bị hủy hoại.
Vitamin K	Lิu cao có thể gây ra vàng da.
Acid ascorbic (Vitamin C)	Tăng acid oxalic-niêu.
Calci	Tăng calci huyết, rối loạn chức năng tinh thần và thận.
Magnie	Tiêu chảy.
Sắt	Nhiễm sắt, nhiễm sắc tố của máu.
Kẽm	Sốt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
Iốt	Hoạt động tuyến giáp bị ức chế, buồng cổ, đôi khi cường năng tuyến giáp
Đồng	Bệnh Wilson, nôn.
Mangan	Bệnh toàn thể của hệ thần kinh.
Fluo	Các vết kim đốm ở răng, độ đặc của xương tăng lên, rối loạn thần kinh
Natri chlorus	Cao huyết áp, phát, suy tim.
Kali	Yếu cơ, loạn nhịp, chết.

Sự mất nước bắt buộc qua nước tiểu thì tỷ lệ với sự bài xuất các chất hòa tan và khả năng cõ đặc của thận, nó tăng tỷ lệ với mức thu nhập protein, natri, kali và clo.

Nhu cầu nước tăng lên do thiếu hormone chống bài niệu và giảm đi khi hormone được bài tiết không thích đáng. Sự mất nước qua phân có thể tăng trên 5 lit một ngày trong tiêu chảy nặng. Hết dịch dạ dày qua đường mũi, mồ hôi tràn, lỗ rò dạ

phải bằng lượng nước mất đi, để tránh thiểu nước hay quá tải nước. Sự cung cấp nước thường là không đủ về số lượng hay chất lượng đối với dân nghèo ở các nước đang phát triển.

Mức chịu đựng tối đa bình thường là hơn 5 lit mỗi ngày do khả năng lớn của thận đối với độ thanh thải nước tự do. Nhu cầu nước ở mức chịu đựng tăng lên do các yếu tố làm tăng sự mất nước trong nước tiểu, phân hoặc mồ hôi.

dày-ruột, và bong làm tăng tương tự nhu cầu nước hàng ngày. Mất nước quá mức gấp trong sốt, lao động nặng, hay ở trong môi trường nhiệt độ cao. Mỗi độ Celsius tăng lên do sốt làm mất một cách bắt buộc khoảng 200ml nước mỗi ngày.

**Năng lượng** Để duy trì trọng lượng cơ thể, năng lượng đưa vào phải bằng năng lượng thải ra. Năng lượng thải ra có thể chia thành: phần hoạt động và phần cơ sở. Mức chuyển hóa cơ sở thường được do

trong điều kiện đối tượng nhịn ăn, nghỉ ngơi ngay sau khi vừa thức dậy (bảng 70-10). Trị số do trong lúc nghỉ ít hơn khoảng 10 phần trăm. Sau mỗi bữa, mức chuyển hóa tăng lên tới 30%: tác dụng nhiệt này của thức ăn (chế độ ăn sinh nhiệt hay tác dụng động lực đặc hiệu) chiếm khoảng 6% của mức tiêu hao năng lượng cơ sở. BMR giảm khoảng 20% giữa tuổi 30 và 90, tuy nhiên, sự giảm này mất đi khi BMR biểu thị bằng kilogram của khối mạc của cơ thể.

Lao động nhẹ, vừa hay nặng làm tiêu tốn năng lượng lần lượt đến 30, 50, hay 100 (hay hơn) %. Sự tiêu hao năng lượng ở những loại hoạt động đặc biệt được mô tả ở chương 317.

Nhu cầu năng lượng hàng ngày bằng tổng số tiêu hao do chuyển hóa cơ sở, tác dụng động lực đặc hiệu, và hoạt động cơ thể. Nhu cầu có thể ước tính bằng cách đánh giá sự tiêu hao năng lượng cơ sở hàng ngày trên diện tích da của đối tượng (bảng 70-10), dùng trọng lượng cơ thể, lý tưởng trong cách tính toán này. Trong những giờ ngủ, chuyển hóa cơ sở trừ đi 10%. Cộng thêm 6% do giá trị cơ sở trong 24 giờ đối với chế độ ăn sinh nhiệt. Từ số đó hoạt động năng lượng, như đã cho ở chương 317 để tính sự tiêu hao năng lượng của những hoạt động thể lực của đối tượng trong một ngày điển hình. Sự tiêu hao năng lượng hàng ngày có thể được đánh giá bằng tổng số của nhu cầu cơ sở (trừ đi sự điều chỉnh trong khi ngủ) cộng với sự sinh nhiệt của chế độ

Bảng 70-7. Một số chất dinh dưỡng thiết yếu mà nhu cầu của chế độ ăn hàng ngày chịu ảnh hưởng của các thành phần khác trong chế độ ăn

Chất dinh dưỡng	Ảnh hưởng bởi thành phần khác trong chế độ ăn
Protein	Nhu cầu liên quan nghịch biến (tỷ lệ nghịch) với calo, khi calo thiếu
Các acid amin thiết yếu	Việc sử dụng bị hạn chế, nếu bất kỳ acidamin thiết yếu nào bị thiếu.
Phenylalanine	Nhu cầu tỷ lệ nghịch với thu nhập tyrosin
Methionine	Nhu cầu tỷ lệ nghịch với thu nhập cystein
Valin, Iencin, isoleucin	Nhu cầu của mỗi thứ tăng lên do sự quá mức của các acidamin mạch nhánh khác
Vitamin E	Nhu cầu tỷ lệ với sự thu nhập nhiều lipid không bão hòa
Thiamin	Nhu cầu tỷ lệ với calo
Niacin	Nhu cầu tỷ lệ nghịch với tryptophan
Vitamin B6	Nhu cầu tăng lên do protein
Folacin	Nhu cầu tăng lên do uống rượu
Calci	Sự bài xuất qua nước tiểu tăng lên do ăn nhiều protein
Calci, magie, sắt không phải hem, kẽm	Hấp thụ giảm do phytat
Sắt không phải hem	Sự hấp thụ được cải thiện do vitamin C hay các acid amin chứa lưu huỳnh
Đồng	Sự hấp thụ giảm do calci, nhu cầu tăng do kẽm quá mức nhiều chế độ ăn.

ăn, cộng với nhu cầu năng lượng do hoạt động thể lực vì rằng tính trung bình, 93 % của năng lượng đưa vào được sử dụng và 7 phần trăm bị mất đi trong phân và nước tiểu nên nhu cầu năng lượng để có cân bằng là không sẽ bằng 107 % của sự tiêu tốn năng lượng đã tính toán.

Bảng 70-8. Giá trị sinh vật của protein thức ăn\*

Nguồn protein	Giá trị sinh vật
Sữa	93
Trứng	93
Thịt bò	76
Dêu lạc	74
Khoai tây	69
Lúa kiều mạch	65
Gạo	65
Lúa mạch	50
Bột đậu nành	41
Bột mì	40

\* Như đã xác định từ những nghiên cứu cần bằng nước, diễn ra ở chuột, dùng ở hàm lượng protein trong chế độ ăn 5 %. Những thử nghiệm ở chuột ở những nồng độ khác nhau, nói chung cho những kết quả tương tự, nhưng không có giá trị sinh vật đồng nhất.

**Bảng 70-8. Sự hấp thu thực sự của các chất dinh dưỡng ở người lớn bình thường ở chế độ ăn có hỗn hợp thức ăn có động vật và thực vật**

Nguyên tố	Phần trăm	Nguyên tố	Phần trăm
Hydratcarbon	>90	Mangan	<5
Protein	>90	Fluo	80-90
Mô	>95	Crom	1-3
Calci	5-40	Selen	>50
Phospho	50-60	Molybden	40-50
Magnie	25-50	Cobalt	>50
Sắt	5-15	Natri	>95
Kẽm	33	Iod	80-90
Đạm	>50	Clo	>95
Dồng	25		

Trong thực tế, một công thức đơn giản hơn có thể được dùng. Phương trình Harris - Benedict tính toán đổi với giới tính, trọng lượng, chiều cao, và tuổi để

**Bảng 70-9. Các bệnh làm thay đổi nhu cầu chất dinh dưỡng bằng đường miệng**

Chất dinh dưỡng	Tăng nhu cầu trong chế độ ăn	Giảm nhu cầu trong chế độ ăn
Calo	Sốt, cường năng tuyến giáp, chấn thương, rối loạn hấp thu	Hỗn loạn, nhuộm nồng tuyến giáp
Protein	Sốt, cường năng tuyến giáp, chấn thương, tăng bài tiết nitơ	Các bệnh tích nitơ, những sai sót bẩm sinh của tổng hợp urê Phenylketon-niệu
Phenylalanine		
Các acid amin có mạch nhánh	Bệnh cetos niệu	
Acid linoleic và các vitamin hòa tan trong dầu	Các hội chứng rối loạn hấp thu	
Folacin	Các tế bào chuyển hóa tăng	
Calci	Hội chứng hấp thu kém	Tăng calci huyết do tăng hấp thu
Phospho	Hội chứng hấp thu kém	Suy thận
Magnie	Hội chứng hấp thu kém	
Sắt	Hội chứng hấp thu kém	Nhiễm sắc tố sắt máu
Kẽm	Vết da dầu chỉ thể ruột	
Dồng	Hội chứng hấp thu kém	Bệnh Wilson
Carnitin*	Xagan tiến triển	

\* Bệnh đường không có nhu cầu.

danh giá sự tiêu hao năng lượng cơ sở (hàng 70-11). Với sự tiêu hao cơ sở này, lần lượt cộng thêm 30, 50 hay 100 phần trăm vào cho hoạt động tĩnh tại, vừa phải hay mạnh. Những bệnh nhân nằm bệnh viện không bị stress, nhu cầu thông thường bằng 120 % của sự tiêu hao năng lượng cơ sở, trong khi những bệnh nhân dị hóa thường yêu cầu 150 tới 200% của sự tiêu hao năng lượng cơ sở, để làm giảm tối thiểu sự phá hủy mô hay để cho phép đồng hóa. Trong lượng được kiểm tra hàng tuần, và nếu trọng lượng tăng hay giảm mà không bị phù thì calo được điều chỉnh cho phù hợp.

Tuy nhiên, những thay đổi trọng lượng ngắn hạn phản ánh trước tiên sự cân bằng dịch.

Sự tiêu hao năng lượng tăng lên do sốt (khoảng 13% trên mức cơ sở đối với mỗi độ Celsius), bong (40 đến 100%), chấn thương (40 đến 100%), phẫu thuật chọn lọc (10 tới 20 %), nhiễm trùng huyết (40 tới 80 %), và suy nồng tuyến giáp (10 tới 100 %). Giảm chuyển hóa dùng cho nhuộm nồng tuyến giáp, nhìn đôi, hay các nguyên nhân khác làm giảm thấp mức tiêu hao năng lượng và vì vậy giảm thấp nhu cầu năng lượng.

Các bệnh nhân có rối loạn hấp thu năng có thể chỉ hấp thu được 25 % của calo từ lipid và 50 % của calo từ hydrat carbon và protein, so với trị số bình thường là trên 95 %. Trong tình trạng này, nhu cầu năng lượng đưa vào qua đường miệng là cao hơn so với bình thường và không có thể đạt tới nếu bệnh là chảy tràn trọng thêm do đưa vào quá nhiều chất dinh dưỡng. Ở những bệnh nhân như vậy, chỉ nuôi dưỡng bằng ngoài đường tiêu hóa mới có thể phòng ngừa được đói tiến triển.

#### Protein

Các protein trong chế độ ăn cung cấp một hỗn hợp các acid amin cho sự tổng hợp protein nội sinh và cũng là nhiên liệu chuyển hóa cho năng lượng. Những người lớn khỏe mạnh cần acid amin thiết yếu với số lượng từ 250 tới 1100 mg mỗi ngày. Khoảng 7g nitơ của các acid amin không thiết yếu cũng cần cho sự tổng hợp protein. Nhu cầu và khẩu phần ăn của protein trong chế độ ăn phụ thuộc vào giá trị sinh học của protein ăn vào. Giá trị sinh học được xác định là tỷ lệ protein đã hấp thu được cơ thể giữ lại trong những điều kiện thử nghiệm tiêu chuẩn và là chức năng của hàm lượng các acid amin thiết yếu. Tỷ lệ gần như tối ưu của 9 acid amin thiết yếu và 11 acid amin không thiết yếu có trong protein của trứng và sữa, vì vậy những thức ăn này có giá trị sinh học cao nhất từ 90 đến 95 (bảng 70-6). Giá trị sinh học của các protein theo thứ tự chung như nhau: các sản phẩm động vật > rau > ngũ cốc (gạo, lúa mì, lúa mạch) > rễ, củ. RDA của người lớn về protein trình bày ở bảng 70-1, khoảng 50g mỗi ngày, có giá trị sinh học khoảng 80, một giá trị đặc trưng cho các sản phẩm động vật. Giá trị sinh học càng thấp, nhu cầu protein ngày càng cao.

Protein thực vật có giá trị sinh học thấp, vì thường thiếu một hay nhiều acid amin thiết yếu.

**Bảng 70-10. Nhu cầu năng lượng cơ sở của các đối tượng bình thường**

Tuổi năm	Nam (Kcal/m <sup>2</sup> /giờ)	Nữ (Kcal/m <sup>2</sup> /giờ)
14-16	46,0	43,0
16-18	43,0	40,0
18-20	41,0	38,0
20-30	39,5	37,0
30-40	39,5	36,5
40-50	38,5	36,0
50-60	37,5	35,0
60-70	36,5	34,0
70-80	35,5	33,0

**Bảng 70-11. Sự tính toán về tiêu hao năng lượng cơ sở (BEE) bằng phương trình Harris - Benedict**

#### PHỤ NỮ

$$\text{BEE} = 655 + (9,6 \times W) + (1,8 \times H) - (4,7 \times A)$$

NAM GIỚI

$$\text{BEE} = 66 + (13,7 \times W) + (5 \times H) - (6,8 \times A)$$

Ghi chú: W = trọng lượng cơ thể lý tưởng tính bằng kilogram;

H = chiều cao tính bằng centimet;

A = tuổi tính bằng năm.

Như vậy đối với lúa mạch, thiếu lysin và tryptophan; đối với đậu nành và đậu xanh thiếu methionin; đối với gạo, thiếu lysin và threonine; đối với lúa mì thiếu lysin. Vì vậy hỗn hợp của các protein thực vật thiếu một số acid amin thiết yếu có giá trị sinh học cao hơn là một protein thực vật riêng rẽ. Trong khi lý do bình thường của giá trị sinh học thấp của một hỗn hợp hay một protein riêng biệt là hàm lượng hạn chế của một hay nhiều acid amin thiết yếu thì một thay đổi trong tỷ lệ các acid amin hoặc một sự thừa acid amin có thể làm giảm sút giá trị đó. Thí dụ khi một hỗn hợp các acid amin thiếu histidin được thêm vào một nguồn protein chưa đủ histidin, chuột trở nên chán ăn và ngừng phát triển. Sự không cân bằng acid amin này được điều chỉnh bằng cách thêm vào acid amin thiếu nhất histidin. Cho quả mức một số acid amin, như methionin và tyrosin, có thể gây ra các phản ứng miễn dịch. Như cầu đối với một số acid amin khác có thể tăng lên do cho thừa một amin có cấu trúc tương tự, như các acid amin mạch nhánh, leucine, isoleucine và valine. Đây là nhận xét quan trọng để quy định thành phần các acid amin tổng hợp cho nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa hay đường ngoài tiêu hóa, nhất là vì phản ứng chán ăn, thường bảo vệ chống lại một chế độ ăn mất cân bằng, đang bị bỏ qua.

Trong những trường hợp khác các acid amin thiết yếu có thể được "thay thế" bởi các acid amin có liên quan về hóa học. Thí dụ cystein và tyrosin được tổng hợp theo thứ tự từ methionin và phenylalanin, thực hiện một tác dụng "thay thế" trong đó 80 phần trăm nhu cầu methionin và 70 % nhu cầu phenylalanin có thể đạt được bằng cách cho cystein và tyrosin.

Nhu cầu hàng ngày của một protein hay các acid amin cấu trúc của nó chịu ảnh hưởng của năng lượng thu nhận, giá trị đối với các khẩu phần ăn protein cho ở bảng 70-1 giả thiết là có năng lượng đưa vào thích hợp. Khi nhu cầu năng lượng đạt được do calo không phải protein, một phần chủ yếu của các acid amin ăn vào được dùng để tổng hợp protein. Trái lại, nếu calo đưa vào thiếu, một số acid amin được chuyển từ tổng hợp protein sang chuyển hóa oxy hóa và sinh glucose mới. Trong những trường hợp này, nhu cầu protein hàng ngày thi tỷ lệ nghịch với năng lượng đưa vào ("tác dụng thay thế - protein của calo không protein"). Như vậy, kém dinh dưỡng về năng lượng làm cho một người dễ tổn thương hơn với sự đói protein, một tương tác giải thích sự thịnh hành của tình trạng thiếu dinh dưỡng suy giảm phối hợp protein-năng lượng (xem chương 72).

Tác dụng thay thế-protein của calo không phải protein phụ thuộc vào nguồn. Hydrat carbon, mỡ không có tác dụng này. Sự thay thế protein là tối đa khi calo không protein bao gồm từ 100 đến 150g hydrat carbon mỗi ngày, rồi số còn lại có thể là lipid, hydrat carbon, hay hỗn hợp của cả hai.

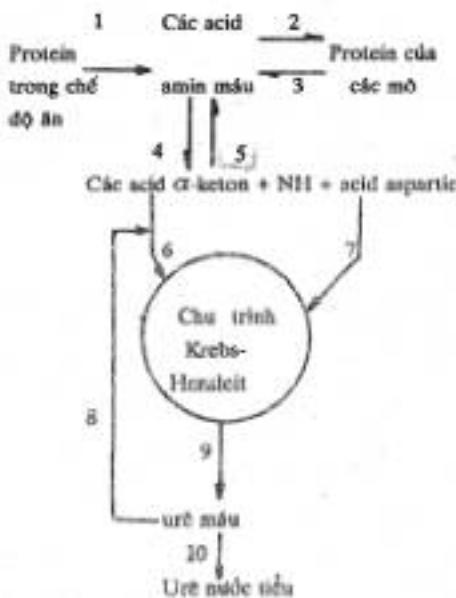
Nhu cầu hàng ngày về protein cho một đơn vị trọng lượng cơ thể tăng lên do nhu cầu phát triển cơ thể, mang thai, cho con bú, sốt, nhiễm trùng, chấn thương, và kém hấp thu. Protein cần nhiều hơn trong khi hồi phục từ suy mòn. Nhu cầu protein có thể tăng lên ở một số người già.

Để hiểu "bệnh tích nitơ", suy gan và thận làm thay đổi nhu cầu và mức chịu đựng protein trong chế độ ăn như thế nào, hãy xem sơ đồ của chuyển hóa acid amin trình bày ở hình 70-1. Khẩu phần ăn hàng ngày của người lớn là khoảng 50 gam protein dùng cho sự duy trì sự tổng hợp protein (phản ứng 2) với tốc độ bằng sự phân hủy protein (phản ứng 3) mức chịu đựng đối với protein bình thường là hơn 250 gam mỗi ngày, vì khả năng của con đường thoái biến là lớn (các phản ứng 4, 6, 7 và 9). Chu ý là 25 tới 40 phần trăm urê được tạo thành ở gan bị thủy phân bởi vi khuẩn trong ruột già và tái吸收 hoàn toàn là một lần, thành urea (phản ứng 8). Khi bước 10 bị phòng bế (urê huyết), nhu cầu của nitơ không thiết yếu có thể giảm do một phần nhỏ của amoni được giải phóng bởi sự phân hủy urê được sử dụng cho việc tổng hợp các acidamin không thiết yếu; khung carbon của các acid này được tạo ra sẵn sàng do chuyển hóa trung gian của glucose con đường

tổng hợp nội sinh này của các acidamin không thiết yếu là có số lý thuyết để điều trị urê huyết bằng một chế độ ăn cung cấp một số giới hạn các protein giàu acid amin thiết yếu ("chế độ Gioanetti").

Nếu một chế độ ăn như vậy được thêm vào khung carbon (các dẫn xuất  $\alpha$ -ceto) của các acidamin thiết yếu, thì nhu cầu đối với các chất dinh dưỡng đó (trừ threonine và lysine)sau này sẽ giảm; một phần do tính có thể đảo ngược của sự trao đổi amin (phản ứng 5 trong hình 70-1), và một phần do các acid keto mạch nhánh làm chậm phân hủy protein ở các cơ xương. Những nhận xét tương tự cũng áp dụng trong việc chăm sóc ăn uống trong xơ gan và rối loạn di truyền của tổng hợp urê.

Không phải chỉ nhu cầu hàng ngày của protein ở một số người urê huyết và xơ gan giảm hơn bình thường mà mức chịu đựng tối đa cũng bị rút bỏ. Chỉ cần 20gam protein một ngày đã có thể thúc đẩy làm nặng thêm các triệu chứng gan não ở các bệnh nhân dễ bị gan. Ăn protein theo thói quen đối với những người khác ở Hoa kỳ (80-100gam mỗi ngày) cũng có thể làm nặng thêm hội chứng urê huyết.



Hình 70-1. Quá trình chuyển hóa acidamin

Một lý thuyết để giải thích tình trạng *mong mòng cảm giác bị mờ đì* trong suy gan là dựa trên sự mất cân bằng của acidamin huyết tương, nghĩa là các

acidamin thơm thi tăng lên và các acidamin mạch nhánh thi giảm đi. Tỷ lệ bất thường này, mà có lẽ nó phản ánh độ thanh thải chuyển hóa của các acid amin thơm bị rối loạn, độ thanh thải có thể dẫn tới tăng tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh giả ở não và do đó làm rối loạn dẫn truyền thần kinh. Theo lý thuyết này, bệnh nhân suy gan yêu cầu một tỷ lệ các acid amin mạch nhánh trên acid amin thơm cao hơn so với chế độ ăn những người có chức năng gan bình thường.

Các phản ứng 2 và 3 ở hình 70-1 thể hiện luân chuyển của protein của toàn cơ thể, uộc lượng khoảng 200 gam mỗi ngày ở người lớn khoảng 70 kg. Nguồn chính của các acid amin để chuyển hóa là từ sự phân hủy protein nội sinh (phản ứng 2). Stress về chuyển hóa (sốt, chấn thương, nhiễm trùng), làm tăng luân chuyển và làm giảm hiệu quả của sự tái sử dụng của acidamin (phản ứng 3). Để đạt tới sự cân bằng nito, nhu cầu protein tăng lên tới 50 % ở những bệnh nhân bị stress.

## MỐ

Trong khi một người trung bình ở Hoa Kỳ tiêu thụ 40 % của calo là lipid (chừng 90 gam) thì nhu cầu của chế độ ăn chỉ khoảng 5 % của calo toàn phần của các da acid béo da mỡ không bão hòa. Để làm giảm thiểu hiểm họa vữa xơ động mạch, viện sức khỏe quốc gia đã khuyến nghị rằng, mọi người Mỹ (trừ trẻ em dưới 2 tuổi) cần giảm chế độ ăn mỏ toàn phần từ mức trung bình hiện nay xuống 30 % của calo toàn phần, tăng ăn da mỏ không bão hòa, nhưng không quá 10%, và giảm đưa cholesterol vào hàng ngày tối mức dưới 300 mg.

Cả chất lượng và số lượng của chế độ ăn da acid béo không bão hòa đều có ý nghĩa đối với sức khỏe. Cơ thể chứa bốn lớp acid béo không bão hòa, biểu thị theo vị trí của chuỗi kép gần nhất đối với nhóm Methyl. Cụ thể, hay  $\omega$ -carbon.

Như vậy, các acid oleic, palmitoleic, linoleic, và linolenic lần lượt là 18: 1 $\alpha$ , 16: 1 $\alpha$ , 18: 2 $\alpha\beta$ , và 18: 3 $\alpha\beta\gamma$ , mỗi acid béo trong 4 loại này là tiền chất của một dãy da acid béo không bão hòa của cùng một lớp  $\omega$ . Chỉ có dãy  $\omega$ -9 và  $\omega$ -7 có thể được tổng hợp bởi loài có vú; còn hợp chất  $\omega$ -6 và  $\omega$ -3 theo thứ tự có từ thực vật và cá hay nguồn chế độ ăn động vật biển.

Những động vật được nuôi bằng chế độ ăn không mỏ mắc một hội chứng suy dinh dưỡng chung bao

gồm kém phát triển, viêm da, mổ hóa gan và các dị tật thi giác và thần kinh. Phần lớn những khuyết tật này được điều chỉnh và phòng ngừa bằng acid linoleic tiền chất  $\omega$ -6, nhưng những thay đổi thi giác thần kinh phản ánh sự thiếu  $\omega$ -3 và cần acid linolenic để điều chỉnh. Hiện nay người ta khuyến nghị rằng chế độ ăn của người chứa khoảng 4 % calo từ acid linoleic và 1 % từ acid linolenic.

Hơn nữa, loạt eicosanoid mạch-20-carbon (prostaglandin, thromboxan, prostacyclin, và leucotriene) dẫn xuất từ mỗi một lớp của các da acid béo không bão hòa có một tính chất khác nhau của hoạt tính sinh học (xem chương 68). Eicosanoid  $\omega$ -3 có khả năng duy nhất là làm giảm sự dinh dưỡng và làm hạ thấp triglycerid huyết thanh. Các tính chất này có thể làm hạ thấp tỷ lệ mắc các bệnh mạch vành tim trong các quần thể ăn nhiều dầu cá biển.

Các acid béo triglycerid tự nhiên, có trong động vật cá và thực vật thi phần lớn có chiều dài 16 hoặc 18 carbon. Mạch triglycerid trung bình (12 đến 14 carbon) có ích lợi trong tim sảng, vì chúng được hấp thụ qua tĩnh mạch cửa, không phải qua đường bạch huyết tạng chúng được loại khỏi tuần hoàn nhanh hơn là các triglycerid mạch dài, và các acid béo của chúng có thể được oxy hóa bằng cơ chế độc lập-carnitin trong ty lạp thể.

## CÁC MUỐI KHOÁNG VÀ VITAMIN

Mức cho phép hàng ngày và ảnh hưởng của những điều kiện khác nhau trên người này được liệt kê ở bảng 70-5 (xem thêm chương 76). Vẫn để quan trọng cần biết là các nhu cầu vitamin và các muối khoáng của người già chưa được xác định và các khuyến nghị hiện có là dựa trên các nghiên cứu ở các đối tượng trẻ. Như vậy mức thu nhập calci tối ưu hàng ngày ở phụ nữ sau tuổi mãn kinh hiện nay được coi là cao hơn người trẻ 50 %.

## NHỮNG CHẤT KHÔNG THIẾT YẾU SƠI

Sơi trong chế độ ăn là một hỗn hợp của cellulosa, hemicellulosa, pectin, algin, polysaccharid, và lignin và chiếm từ 15 đến 25g đối với khẩu phần ăn trung bình ở Hoa Kỳ.

Các thành phần hòa tan của các polyme không tiêu hóa này gắn với các ion, sterol, và muối mêt, và các thành phần không hòa tan cộng với các chất thải khác thúc đẩy thời gian di chuyển của chất chứa trong lồng ruột. Các yếu cầu đã được thực hiện đối

với các tác dụng có lợi của sỏi trong chế độ ăn, trên bệnh túi thừa, ung thư ruột, sỏi mật, đại tháo đường, và các bệnh mạch vành. Nhiều công trình là còn cần thiết trong lĩnh vực này.

#### **Cholin, carnitin, inositol**

Các phức hợp hữu cơ này có hoạt tính sinh học nhưng chúng không được coi là các vitamin thiết yếu, vì nhiều loài động vật, kể cả người có thể tổng hợp được. Tuy nhiên, những động vật chưa trưởng thành và ở một số rối loạn di truyền và mắc phải có khả năng sinh tổng hợp có thể bị giới hạn; Vì vậy, trong những trường hợp này, một nguồn ngoại sinh cần phải được xét đến.

## **71. ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG**

Thiếu dinh dưỡng là một yếu tố thường góp phần vào tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết. Tuy nhiên, một điều trái ngược là thiếu dinh dưỡng hiếm khi xuất hiện trong danh mục chẩn đoán hay trong theo dõi tiến triển. Vì vậy, những thử nghiệm định hướng về tình trạng dinh dưỡng là không thường xuyên trong thủ tục lâm sàng ban đầu, và các tiến triển của tình trạng dinh dưỡng hiếm khi được theo dõi đều đặn trong suốt quá trình bệnh. Do đó thiếu dinh dưỡng

**Bảng 71-1. Khối lượng gần đúng và thành phần nguyên tố chính của các khoang cơ thể ở một "mẫu" khỏe 70 kg**

	Bao tƣong	Dịch ngoài tế bào	Xương	Mô mỡ
Khối lượng	35kg	17kg	5kg	13kg
Trọng lượng cơ thể	50%	24%	7%	19%
Thành phần	27gN	140 meq Na	260gCa	
nguyên tố	97mmolP	96 meq Cl	115 gP	
Kg cân nặng	150 meqK			

**Bảng 71-2. Các phương trình Reifenstein để xác định sự thay đổi khối lượng các khoang cơ thể**

$\Delta$ bao tƣong, g	$= 27\Delta N, g$
$\Delta$ dịch ngoài tế bào, g*	$= 9,6\Delta Cl, meq$
$\Delta$ xương, g	$= 0,1\Delta Ca, meq$
$\Delta$ mô mỡ, g	$= \Delta BW + g - [\Delta bao tƣong, g + \Delta dịch ngoài tế bào, g + \Delta xương, g]$

\* Dịch ngoài tế bào

+ Trọng lượng cơ thể. Các phương pháp trực tiếp và gián tiếp do khối lượng các ngăn cơ thể.

thường được biết đến quá chậm, khi đã nặng và khó điều trị. Chương này xác định các phương pháp có thể làm được để nhận biết và lượng hóa những hội chứng suy giảm để nghiên cứu nguyên nhân của nó, và để theo dõi quá trình diễn biến nguyên nhân của nó.

#### **Khối lượng và thành phần của các ngăn của cơ thể**

Sự xem xét phải được đặt ra trước tiên đối với khối lượng bình thường và thành phần hóa học của ngăn chính của cơ thể, mà nó bị thay đổi do thiếu dinh dưỡng theo những cách đặc trưng. Cơ thể có thể xem như bao gồm bốn ngăn: dịch ngoài tế bào, bao tƣong (ngăn trong tế bào), xương và mô mỡ. Ba ngăn đầu tạo nên khối nạc của cơ thể.

Các ngăn của cơ thể người "mẫu" khỏe mạnh có trọng lượng 70 kg, cao 172cm, 35 tuổi được tóm tắt trong bảng 70-1. Khối lượng điển hình của dịch ngoài tế bào, bao tƣong, xương, và tổ chức mỡ lần lượt là 17, 35, 5 và 13kg. Cho thấy chiếm vị trí lâu như độc quyền trong dịch ngoài tế bào, ở đây nồng độ trung bình của nó là 96 meq mỗi lit, nitơ và kali chiếm ưu thế trong bao tƣong với nồng độ bình thường lần lượt là 27 gam và 150 meq mỗi kg cân nặng; calci thì có chủ yếu ở xương, nồng độ trung bình của nó ở đây là 260 g trên mỗi kg cân nặng. Mô mỡ chứa các nguyên tố này ở mức không đáng kể.

Nếu người ta giả thiết rằng nồng độ của clo, nitơ, kali, phospho, và calci được duy trì bình thường trong dịch ngoại bào, bào tương, và xương trong thời gian quan sát có liên quan với mức mõ rộng hay cơ hép của các ngán này, và nếu người ta biết sự cân bằng (nghĩa là ăn vào và thải ra) của mỗi một nguyên tố (gọi là  $\Delta$  nitơ,  $\Delta$  phospho, v.v.), trong giai đoạn này thì từ các phương trình của bảng 71-2 người ta có thể tính ra sự thay đổi ( $\Delta$ ) khối lượng của mỗi một ngán trong giai đoạn đang quan sát. Các phương trình dựa trên sự kiện là mỗi kilogram dịch ngoại bào, bào tương hay xương mà có thể được hay mất thì có chứa một số lượng đặc trưng của clo, nitơ, hay calci.

Sự bài xuất nước tiêu của nitơ urê tăng lên ở bệnh nhân bị chấn thương, nhiễm trùng, hay viêm. Dánh giá tại giường của sự cân bằng nitơ hàng ngày bằng gam có thể làm như sau:

$$\text{Protein ăn vào hàng ngày (g)} = \frac{[\text{nitơ urê nước tiêu}]}{6.25} - 24 \text{ giờ (g)} + 2.5 \text{ g}^*$$

Đối với các bệnh nhân ổn định về lâm sàng, protein ăn vào có thể đánh giá bằng gam là [nitơ urê nước tiêu 24 giờ (gam) + 2.5] x 6.25. Sự tính gần đúng này là có ích, để theo dõi sự chịu đựng của bệnh nhân có chế độ protein thấp và trong sự đánh giá protein ăn vào các đối tượng có nguy cơ thiếu dinh dưỡng.

Các kỹ thuật cân bằng chuyển hóa loại này cho phép sự đánh giá thay đổi về khối lượng của mỗi một ngán trong thời gian quan sát, nhưng không cung cấp thông tin về khối lượng tuyệt đối của ngán ở lúc bắt đầu và kết thúc. Những cách đo lường tuyệt đối như vậy có thể thực hiện bằng nhiều phương pháp: phân tích kali của toàn cơ thể (bào tương toàn phần của cơ thể), do nitơ toàn phần của cơ thể bằng phân tích sự hoạt hóa trung hòa do dịch ngoại bào bằng pha loãng đồng vị phóng xạ, do nước ngoài tế bào bằng pha loãng đồng vị, sự tinh toán nước trong tế bào (liên quan mật thiết với khối bào tương) là nước toàn cơ thể trừ đi nước ngoại bào, do khối mõ bằng sự xác định tỷ trọng toàn cơ

*1. Hai gam nước là tổng số gần đúng của nitơ niệu không phải urê cộng với sự mất qua phân và đường da của nitơ.*

thể. Các phương pháp này phần lớn chỉ hạn chế trong các đơn vị nghiên cứu. May thay, có nhiều phương pháp gián tiếp để đánh giá khối lượng của các ngán cơ thể cho các nhà lâm sàng.

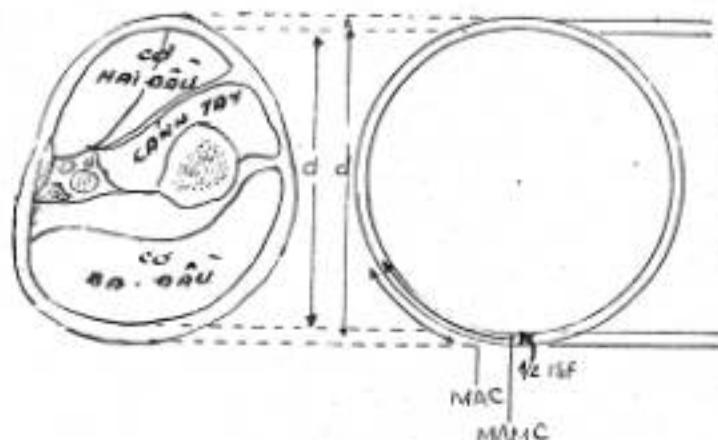
1- Ở bệnh nhân không có phù, trọng lượng cơ thể tính theo % của số lý tưởng là một chỉ số có ích của mõ mõ cộng với khối mạc. Trọng lượng cơ thể lý tưởng có thể được đánh giá từ các bảng chiều cao/cân nặng của công ty bảo hiểm đời sống trung ương hay từ công thức đơn giản sau: ở phụ nữ, 45kg cao 152cm đầu tiên và 0.9 kg cho mỗi một centimet trên 152; ở nam giới, 48 kg cho 152 cm đầu tiên và 1.1 kg cho mỗi một centimet trên 152. Số giảm tỷ lệ trọng lượng cơ thể/ trọng lượng cơ thể lý tưởng tối 80 % ở những bệnh nhân không có phù thường nghĩa là suy dinh dưỡng protein-năng lượng nhẹ; một sự giảm từ 70 tới 80 % chứng tỏ suy dinh dưỡng protein năng lượng vừa phải; còn giảm tối 70 % hay ít hơn chứng tỏ suy dinh dưỡng protein năng lượng nặng.

2- Phân tích nhân trắc học của vùng giữa cánh tay chỉ cần một thước dây và compass. Nguyên tắc được mô tả ở hình 71-1; cánh tay gồm có một ống trực bên trong một lớp của mõ mõ. Từ chu vi ngoài của vùng giữa cánh tay không phải là vùng to nhất và bờ dày của lớp mõ (bằng một nửa của nếp da cơ ba đầu), có thể tính được diện tích cơ giữa cánh tay và diện tích mõ giữa cánh tay. Các diện tích cơ và mõ giữa cánh tay là những chỉ thị lần lượt của khối mõ và cơ xương của cơ thể. Giá trị trung bình bình thường đối với nam giới và phụ nữ trưởng thành theo thứ tự là diện tích cơ giữa cánh tay, 50.91 và 21.28 cm<sup>2</sup>. Ngoài cơ ba đầu bằng cách đo nếp da ở hai cơ đầu, vùng dưới xương bả vai và phía trên xương chậu, người ta có thể tính toán khối mõ toàn phần bằng phương pháp Durnin và Womensley. Khối mạc được tính ra từ hiệu số giữa khối mõ tinh bằng kilogram và trọng lượng cơ thể.

3- Creatinin nước tiêu có liên quan với khối mạc bởi phương trình:

$$\text{Khối mạc (kg)} = 7.138 + 0.02908 \times (\text{mg creatinin}/24 \text{ giờ})$$

Tỷ lệ của bài xuất creatinin 24 giờ (tính bằng gam) với chiều cao (tính bằng centimet) được xem như là một số đo của khối cơ và cơ thể được dùng như



Hình 71-1. Đo nhânAGIC học các ngón cổ và mõm của cánh tay phía trên-giữa. Chu vi giữa cánh tay được đo bằng một thước dây và nắp da của cổ ba đầu bằng một compa kép (Theo C. Butterworth và C. Blackburn. *Nurs. Today* 10: 8, 1974)

Giá trị bình thường (người lớn)	Nam	Nữ
Nắp da cổ ba đầu, mm	12,5	16,5
Chu vi cổ giữa cánh tay, cm	25,3	23,2
Diện tích mõm giữa cánh tay, cm <sup>2</sup>	17,0	21,3
Diện tích cổ giữa cánh tay, cm <sup>2</sup>	50,9	42,8

Tính toán chu vi cổ phía giữa và phía trên cánh tay.

C = chu vi giữa cánh tay tính bằng cm.

S = nắp da cổ ba đầu tính bằng centimet

C<sub>1</sub> = chu vi phía giữa và phía trên cánh tay tính bằng centimet

d<sub>1</sub> = đường kính cánh tay

d<sub>2</sub> = đường kính cổ

Nắp da (S) = 2 x mõm dưới da = d<sub>1</sub> - d<sub>2</sub>

Chu vi (C<sub>1</sub>) = πd<sub>1</sub>

Chu vi cổ = C<sub>1</sub> - πS

$$\text{Diện tích cổ giữa cánh tay} = \frac{(C_1 - \pi S)^2}{\Delta \pi}$$

$$\text{Diện tích mõm giữa cánh tay} = \frac{(S)(C_1)}{2} - \frac{\pi(S^2)}{4}$$

một chỉ số để xác định sự đói protein. Ba điều kiện xác định phải được xem xét: (a) Các chế độ ăn chứa thịt ảnh hưởng tới số lượng bài xuất creatinin; (b) Chức năng thận bị hủy hoại dẫn đến sự bài xuất creatinin thấp một cách giả tạo; và (c) sự bài xuất creatinin, giảm theo tuổi do kết quả của một khối cơ nhỏ hơn. Ở phụ nữ và nam giới bình thường tỷ lệ creatinin/chất cao trung bình lần lượt là 10,5 và 5,8 mg/cm. Ở nam giới các tỷ lệ trong các dài từ 8,4 tới 9,5, 7,4 tới 8,4 và dưới 7,4 mg/cm lần lượt

có ý nghĩa là mức độ nhẹ, vừa, và nặng của tiêu protein.

4- Chụp X-Quang cắt dọc hay cắt ngang hay chụp cắt lớp quét dòng (CT) của một chi cũng cung cấp thông tin định lượng về khối cơ xương đại diện, nhưng cái đó đắt tiền hơn.

Cơ xương chiếm khoảng 30 % của khối nạc và teo dần đi trong tình trạng thiếu protein-năng lượng, tình trạng thiếu phổ biến nhất ở các bệnh viện Hoa Kỳ (xem chương 72).

Bảng 71-2. Các xét nghiệm để đánh giá tình trạng dinh dưỡng (người lớn)

Chất dinh dưỡng được đánh giá	Thử nghiệm	Thiếu (thường có biểu hiện lâm sàng)	Thíp (thường không có biểu hiện lâm sàng)	Có thể chấp nhận
Protein	Albumin huyết thanh, g/dl	<3,0	3,0-3,5	>3,5
Protein	Transferrin huyết thanh, mg/dl	<180-260		180-260
Protein	Presalumin huyết thanh, mg/dl	<20-50		20-50
Protein	Protein gắn retinol huyết thanh, $\mu$ g/ml	<30-45		30-45
Protein	Tỷ lệ creatinin/chืu cao của tiêu chuẩn	<90%	90-95%	>95%
Protein	Cân bằng nito, g	>(-)3	(-)1-3	0-3
Protein, Fe, folacin	Hemoglolin, g/dl	<12	12-14	>14
vitamin B12	Sát huyết thanh, $\mu$ g/dl	<60		>60
Vitamin A	Retinol huyết tương, $\mu$ g/dl	<10	10-20	>20
Vitamin D	Ca huyết thanh X Sản phẩm P, mg/dl	<40		>40
Vitamin D	Phosphataza kiềm, đơn vị King-Armstrong	>40	15-40	8-14
Vitamin C	Acid ascorbic huyết thanh, mg/dl	<0,2	0,2-0,3	>0,3
Thiamin	Transketolase hồng cầu (kích thich % thiamin disphotphat)	>20	15-20	<15
Riboflavin	Hệ số hoạt tính glutathione reductase hồng cầu	>1,4	1,2-1,4	<1,2
Niacin	Bài xuất N-methyl/nicotinamid, mg/creatinin	<0,5	0,5-1,59	>1,6
Vitamin B6	Hệ số hoạt tính aminotransferaza hồng cầu			
	ALT hồng cầu	>1,25		<1,25
	AST hồng cầu	>1,5		<1,5
Vitamin B6	Thử nghiệm tái tryptophan (acid xanthurenic)mg/ng/tỷ	>50	25-50	25
Folacin	Folat huyết thanh, ng/ml	<3	3,0-6,0	>6,0
Folacin	Folat hồng cầu ng/ml	<140	140-160	>160
Vitamin B12	Vitamin B12 huyết thanh, pb/ml	<150	150-200	>200
Ca	Ca <sup>2+</sup> nước tiểu 24 giờ, mg	<50	50-100	>100
P	P nước tiểu 24 giờ, mg	<100	100-300	>300
Mg	Mg <sup>2+</sup> nước tiểu 24 giờ, meq	<4	4-8	>8
Na	Na <sup>+</sup> nước tiểu 24 giờ, meq	<20	20-40	>40
K	K <sup>+</sup> nước tiểu 24 giờ, meq	<20	20-40	>40

Bảng cách theo dõi tỷ lệ creatinin/chืu cao và diện tích cơ giữa cánh tay, nہà lâm sàng có thể phát hiện sự thiếu protein - năng lượng một cách dễ dàng và theo dõi quá trình của nó.

Ngân nội tang, nói duy trì chức năng của mô, tổng hợp protein máu và đáp ứng miễn dịch, bao gồm

20 % của khối nạc. Dưới những điều kiện thiếu dinh dưỡng, sự tổng hợp protein giảm, các con đường chuyển hóa bị thay đổi, và hệ thống miễn dịch bị hủy hoại. Một số protein máu là những chất chỉ thị nhạy cảm của những sự kiện này và được dùng để phát hiện suy dinh dưỡng và theo dõi sự bù đắp

dưỡng (hàng 71-3). Prealbumin và protein gắn retinol có thời gian bán hủy ngắn nhất (1 đến 2 ngày) và như vậy có thể được dùng để theo dõi bệnh nhân có nguy cơ lớn bị suy dinh dưỡng protein - năng lượng, và đánh giá sự bù ban đầu. Hiện nay, những biện pháp thử miễn dịch này là quá đắt. Transferrin với thời gian bán hủy là 8 ngày, cũng được dùng để theo dõi sự bù mặc dầu sự thiếu máu do thiếu sắt xảy ra đồng thời làm khó nhận định. Albumin (thời gian bán hủy 14 ngày) là chất chỉ thị tiền lượng có ích nhất của suy dinh dưỡng protein - năng lượng. Sự tổng hợp albumin có thể bị rối loạn trong bệnh gan; tuy nhiên, ở những người xơ gan kém nuôi dưỡng, mức albumin thường tăng cùng với chế độ bù dinh dưỡng.

### CÁC HỘI CHỨNG SUY DINH DƯỠNG

Khi nhu cầu về bất kỳ chất nào trong 39 chất dinh dưỡng thiết yếu không đáp ứng đủ sẽ dẫn đến các hội chứng suy dinh dưỡng. Kém dinh dưỡng những chất dinh dưỡng vi lượng như nito, natri, clo, kali, calci và phospho sẽ làm giảm khối lượng của meat hay nhiều ngăn của cơ thể, thường kết hợp với các bất thường về hóa học cấu trúc và chức năng của các ngăn. Thí dụ, thiếu nito (protein), natri và calci lần lượt làm hao mòn bảo tạng, dịch ngoại bào và xương. Kém dinh dưỡng của chất dinh dưỡng vi lượng có khuynh hướng gây ra sự bất thường của chức năng hay hình thái đặc hiệu trong một số mô mà không làm thay đổi khối lượng của các ngăn hay thành phần các nguyên tố. Trong khi về lý thuyết 39 loại khác nhau của suy dinh dưỡng ở người có thể xảy ra, thực tế các hội chứng kém dinh dưỡng thường xảy ra thành từng nhóm hơn là ở một dạng "đơn thuần".

Sự thiếu mỗi chất dinh dưỡng thiết yếu có thể được đặc trưng bằng triệu chứng dấu hiệu và các bất thường về hóa học và X-quang, nhưng hội chứng thiếu có nhiều nguyên tắc chung.

1- Suy dinh dưỡng có thể có nguồn gốc tiền phát hay thứ phát. Dạng tiền phát là do cung cấp không đủ thức ăn chứa các chất dinh dưỡng thiết yếu. Trong kém dinh dưỡng thứ phát, chế độ ăn có đủ chất, nhưng do bệnh lý hay điều trị thuốc, các chất dinh dưỡng không được tiêu hóa, hấp thu, hay chuyển hóa một cách đầy đủ hay mức sử dụng mất mát ra nhiều quá nhiều. Các cơ chế tiền phát và thứ phát thường cũng có lẫn nhau, thí dụ tăng chuyển hóa

và chân lão của bệnh nhiễm trùng thúc đẩy sự thiếu dinh dưỡng nhanh hơn ở những bệnh nhân mà trước đó đã sống bằng một chế độ ăn nghèo nàn so với những người được nuôi dưỡng tốt. Để xác định sự kém dinh dưỡng ở một bệnh nhân riêng biệt là tiền phát hay thứ phát, thầy thuốc phải biết được tiền sử chế độ ăn, các điều kiện sinh sống và thói quen và xác định bệnh thực thể của bệnh nhân.

2- Các hội chứng thiếu dinh dưỡng có khuynh hướng diễn biến qua ba giai đoạn. Nhiều chất dinh dưỡng thiết yếu được dự trữ trong các mô của các đồ sộ lượng được nuôi dưỡng tốt: thí dụ, sắt và vitamin B12, A và D ở gan; các acid béo thiết yếu có trong mỡ mỡ; nitơ ở nội dự trữ không ổn định trong gan và cơ. Khi mức ăn vào giảm xuống thấp hơn nhu cầu bình thường, những dự trữ này tạm thời duy trì mức ở trong máu bình thường và có biểu hiện báo trước của sự thiếu (giai đoạn 1). Trong giai đoạn 2, mức các chất dinh dưỡng hay các sản phẩm chuyển hóa của các chất dinh dưỡng ở trong máu bị giảm đi, nhưng bệnh nhân chưa có triệu chứng gì. Trong giai đoạn 3, có các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng. Các phương pháp để đánh giá tình trạng dinh dưỡng phải có khả năng phát hiện tất cả các giai đoạn thiếu một cách lý tưởng. Tuy nhiên, các kỹ thuật hiện có thường chỉ phát hiện được các giai đoạn 2 và 3.

3- Vì chân lão là một cơ chế chính trong kém dinh dưỡng protein - năng lượng ở Hoa Kỳ, nên sự đưa các chất dinh dưỡng vào phải được đo bằng một trong ba cách: bằng hỏi bệnh sử, bằng nhật ký (bệnh nhân ngoại trú), và bằng bệnh án (bệnh nhân nội trú).

4- Sự thay đổi trọng lượng có thể không rõ ràng. Khi không có phù, các tỷ lệ giảm trọng lượng khác nhau là do sự cạn mòn và khói mạc. Khi có phù, những sự thay đổi trọng lượng cơ thể còn khó nhận định hơn nữa. Tăng trọng lượng có thể phản ánh một sự tích nước của phù, làm mờ đi sự hao mòn của bảo tạng; ngược lại, giảm cân nặng có thể phản ánh tình trạng bài niệu - bài tiết nước tiểu đồng thời với sự mở rộng của ngăn bảo tạng. Một bệnh nhân mập béo bệu có thể mất 15 kg do bệnh lý làm hao mòn mạn tính hiện tại có cân nặng bình thường vẫn còn mỏ mạc dự trữ lớn để che dấu sự mất mát khói mạc. Trong những trường hợp như vậy, sự đánh giá trực tiếp hay gián tiếp kích thước của ngăn bảo tạng là cần thiết như đã mô tả ở trên.

Bảng 71-4. Các dữ kiện dinh dưỡng cơ sở

LỊCH SỬ

Biểu đồ trọng lượng trước đây

Chế độ ăn áp dụng trong thời gian quá khứ và chế độ ăn thường lai

Uống rượu

Tình trạng gia đình và kinh tế xã hội, gồm cả thu nhập

Chán ăn, nôn,拉 chảy

Mất máu

Mang thai, cho con bú, kinh nguyệt

Sự cung cấp vitamin và muối khoáng

Sử dụng các thuốc có ảnh hưởng tới dinh dưỡng  
KIỂM THỰC THẾ

Khám chung: trọng lượng tinh ra số % so với trọng lượng cơ thể lý tưởng; nếp da có ba đầu; chu vi cổ giữa cánh tay.

Da: khô, tăng sừng hóa nang, viêm da pellagra, đốm xuất huyết, nổi bầm máu, chảy máu quanh nang, viêm da, rám và bong, xanh nhạt.

Lông tóc: mất sắc tố, dễ rụng, thưa mỏng, dựng thẳng.

Đầu: tiêu vùng thái dương, sưng tuyến mang tai

Mắt: những đốm Bitot, khô cứng mạc và kết mạc, nhuyễn giác mạc, tuổi mâu giác mạc, viêm giác mạc, viêm góc bờ mi.

Miệng: bệnh về môi, viêm giác mạc, tuổi dò sâm, teo nhú lưỡi, nứt nẻ lưỡi, viêm lưỡi, lợi mềm, tình trạng mọc răng.

Tim: tim to, phát hiện thất suy tim ứ huyết

Bụng: gan to.

Các chi: phù, móng lõm giữa.

Thần kinh: dễ bị kích thích, yếu, bắp chân mềm, mất các phản xạ gần sâu.

5- Bệnh nhân kém dinh dưỡng thường thiếu nhiều chất dinh dưỡng. Các mẫu chung là thiếu hai hay nhiều vitamin tan trong nước (thường bao gồm folat vitamin C, và/hoặc thiamin) và thiếu cả calci và magie ở các bệnh nhân bị rối loạn hấp thụ.

Các đặc điểm khác nhau về thực thể, hóa học, và

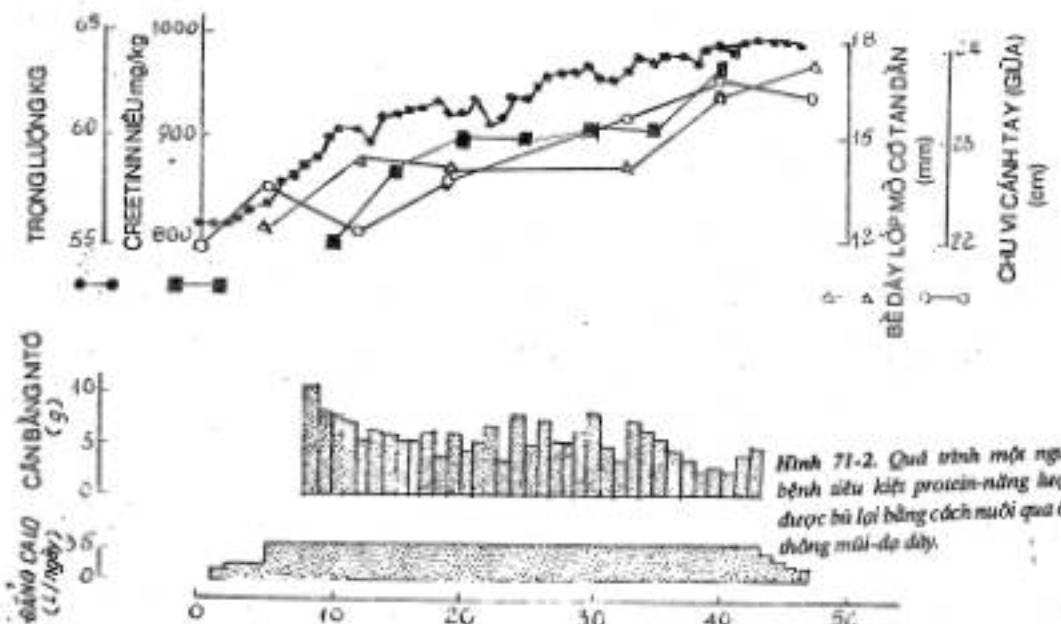
X-quang của mỗi loại thiếu dinh dưỡng được tóm tắt trong bảng 70-4. Những chỉ số hóa học của thiếu dinh dưỡng được sử dụng phổ biến nhất được liệt kê ở bảng 71-3, trong đó đưa ra ba loại nồng độ khác nhau cho mỗi một thử nghiệm: bình thường, bất thường không có những biểu hiện lâm sàng hay các triệu chứng của thiếu hụt. Mặc dù các thử nghiệm này là có giá trị trong theo dõi các quản thể và trong theo dõi đáp ứng của bệnh nhân đối với điều trị, nhưng những điều kiện cũng tồn tại như tác dụng của bệnh nhân trên creatinin nước tiểu trong 24 giờ phải được xét đến.

Nhà lâm sàng phải chọn lựa một số hợp lý những đề mục lịch sử, thực thể, và xét nghiệm để dùng như là "tài liệu cơ sở về dinh dưỡng" để phát hiện thiếu dinh dưỡng. Bảng 71-4 trình bày một tuyển chọn những đề mục lịch sử và thực thể để phát hiện hầu hết các tình trạng thiếu ở những bệnh nhân nằm bệnh viện. Muller thấy rằng một chỉ số dinh dưỡng dựa trên nếp da có ba đầu, phản ứng da đối với các kháng nguyên nhắc lại, và mức huyết thanh của albumin và transferrin, là một chỉ số báo trước có giá trị về những biến chứng và chết sau mổ.

Phần lớn những chỉ số định lượng về tình trạng dinh dưỡng đã được xem xét là những số do "tính" về thành phần cơ thể, hay nồng độ các chất dinh dưỡng hay các sản phẩm dinh dưỡng trong các dịch cơ thể. Những chỉ số "chức năng" nhạy đổi với suy dinh dưỡng bao gồm khả năng làm việc, sự đáp ứng với tối, như nhạy cảm mùi vị, hoạt động thực bào của các bạch cầu, khả năng nhận thức, tính để vỡ của mao mạch và sự khả năng sinh sản. Sự do các chức năng sinh lý phụ thuộc các chất dinh dưỡng đó là quan trọng đặc biệt trong xác định những hội chứng suy nhược và trong việc thu thập số liệu ảnh hưởng tới sự bổ sung dinh dưỡng cho những quần thể khỏe mạnh.

THEO DÕI QUÁ TRÌNH SUY DINH DƯỠNG

Bên cạnh việc xác định loại, mức độ trầm trọng, và cơ chế của sự phát triển suy dinh dưỡng, việc xác định mức độ tiến triển là quan trọng. Cái đó được thực hiện bằng việc theo dõi đều đặn trọng lượng cơ thể, albumin, hematocrit, sự bài xuất creatinin, vòng giữa cánh tay, bề dày lớp mỡ giữa cánh tay, và nồng độ thích hợp các biến số phụ thuộc dinh dưỡng trong máu hay nước tiểu. Một thí dụ về quá trình suy dinh dưỡng protein - nồng lượng tiến triển được chỉ ra trong hình 71-2.



Hình 71-2. Quá trình một người bệnh tiêu kiệt protein-năng lượng được bù lại bằng cách nuôi qua ống thông mũi-dạ dày.

## 72. THIẾU DINH DƯỠNG PROTEIN VÀ NĂNG LƯỢNG

### SỰ THÍCH ĐÁNG VỐI Y HỌC HIỆN ĐẠI

Thiếu dinh dưỡng protein - năng lượng (TDDPNL) được mô tả ở các nước đang phát triển vào những năm 1930. Hội chứng này ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng mọi cơ quan trong cơ thể. Nguyên nhân, biểu hiện và cách điều trị đã được nghiên cứu sâu rộng ở trẻ em tại Châu Phi và Châu Á, nơi có tỷ lệ có dạng tiền phát của rối loạn này. Các dạng tiền phát của thiếu hụt protein - năng lượng là hiện tượng phổ biến trong số những người nằm bệnh viện ở các quốc gia phát triển. Những người mắc bệnh bán cấp hoặc mạn tính sống lâu hơn dưới sự bảo vệ của các kỹ thuật điều trị hiện đại nhưng mắc khuyết tật chân tay, tăng chuyển hóa hoặc rối loạn hấp thu có thể nhanh xuất hiện TDDPNL. Một nguyên nhân thứ ba gây TDDPNL ở thế giới phương Tây là hội chứng biếng ăn kèm thận ở phụ nữ trẻ tuổi.

**DỊNH NGHĨA VÀ CẨM NGUYỄN** Sự mất dần cả khối cơ thể nạc lẫn mỡ mô là do hấp thu không đủ protein và năng lượng, tuy rằng yếu tố này hay yếu tố kia có thể đóng một vai trò ưu thế ở một người nào đó. Việc ăn vào không đủ có thể là tiền phát

hay thứ phát, như đã được bàn tới ở chương 71. Sự hiệp đồng giữa hai cơ chế là phổ biến. Những người vốn có ít dự trữ protein và năng lượng xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng đổi protein-năng lượng nhanh hơn những người được nuôi dưỡng tốt nếu bị thử thách trước tình trạng tăng chuyển hóa, dự bón và biếng ăn do nhiễm trùng hay các bệnh khác.

Trên một cơ sở chung thì cơ chế tiên phát chiếm ưu thế có tầm quan trọng là các yếu tố kinh tế - xã hội đã hạn chế lượng và chất của khẩu phần. Đặc biệt quan trọng là nhiều protein thực vật có giá trị sinh học nghèo nàn. Vẫn dễ dàng trở nên nghiêm trọng nếu năng lượng không đủ là do phần lớn các acid amin trong khẩu phần phải bị oxy-hóa thành nhiệt năng thay vì được dùng để tổng hợp các mô tế bào và protein huyết tương. Tại các nước phát triển, TDDprotein-năng lượng thường do đưa vào không đủ chất dinh dưỡng vì uống thuốc hoặc nghiện rượu, vì trầm cảm và sống cô độc lúc tuổi già, hoặc vì biếng ăn, kém hấp thu hay tăng chuyển hóa quá mức ở người nằm viện.

**DỊCH TỄ HỌC.** Tỷ lệ TDDPNL có thể đánh giá bằng cách đo li lê phần trăm giảm sút khối mô giữa cánh tay, khối cơ giữa cánh tay, tỷ số creatinin niệu 24 giờ/chiều cao và nồng độ albumin huyết thanh (xem chương 71). Mức lõi lên của trẻ là một chỉ số nhạy bén đánh giá tình trạng dinh dưỡng của một quần thể: chiều cao dưới mức bình thường so

với tuổi ("còi cọc") thường chỉ ra sự thiếu hụt protein-năng lượng mạn tính, và trọng lượng dưới mức bình thường so với tuổi ("gầy mòn") biểu hiện thiếu hụt năng lượng mới đây.

Bảng 72-1. Tỷ lệ TDDPNL trong một số nhóm chọn lọc

Nhóm	Chỉ tiêu thiếu hụt	Tỷ lệ thiếu hụt %
Trẻ em < 5 tuổi, 28 nước đang phát triển (*)	thể trọng < 80% (Quasihokor) hoặc < 60% chuẩn (gày dứt)	25
Bệnh nhi, Bệnh viện trung tâm nhi đồng Boston (**)	Trọng lượng/chiều cao < 90% chuẩn; khối cơ giữa cánh tay < 15 phần bách phân	37
Bệnh nhân ung thư, Bệnh viện Tổng hợp đại học Emory (***)	Creatinin/chiều cao < 60% chuẩn, bì dày lớp mỡ dưới da cơ tam đầu < 80% chuẩn	50
Bệnh nhân phẫu thuật tổng hợp, Bệnh viện thành phố Boston ****	Các trị số vòng cơ giữa cánh tay, bì dày lớp mỡ dưới da cơ tam đầu, albumin huyết thanh đều thấp hơn 2 khoảng lệch chuẩn.	48

(\*) Bangou, *Trop Pediatr* 13: 169; 1967

(\*\*) R. Menit, *Am J Clin Nutr* 22: 1320, 1979

(\*\*\*) D. Nixon, *Am J Med* 68: 683; 1980

(\*\*\*\*) BR Biarian... *JAMA* 250: 858, 1974

Tại Hoa Kỳ, thiếu hụt protein tiền lâm sàng thường gặp ở miền Nam hơn miền Bắc, ở da đen và người châu Mỹ Latinh nhiều hơn người da trắng, và ở người nghèo, người cao tuổi hơn cư dân nói chung. Ngược lại với các nước đang phát triển tình trạng tiền suy kiệt protein-năng lượng trong cư dân nói chung tại Hoa Kỳ có chiêu hướng nhẹ và ở trạng thái tiền lâm sàng. Mặt khác, tại các bệnh viện, các thiếu hụt nặng cũng như nhẹ thường gặp và thường có kèm các tgp TDDPNL khác và kèm bệnh thực tồn. Việc kê đơn rộng rãi các chế độ ăn khẩu phần protein thấp để điều trị bệnh não do gan, bệnh thận mạn tính và tiền triền, và trạng thái tăng urê-miu đã tạo

Các trị số đánh giá tỷ lệ suy kiệt protein-năng lượng trong nhiều nhóm quần thể được trình bày trong bảng 73-1.

ra một nhóm mới có nguy cơ thiếu hụt protein.

**Sinh lý bệnh học** Thiếu hụt năng lượng và protein đã được nghiên cứu sâu rộng nhất ở trẻ em tại các nước đang phát triển, ở những trẻ này chế độ ăn thiếu thốn, như cầu dinh dưỡng già tăng do sự lớn lên và những đợt mắc bệnh nhiễm trùng tái phát kết hợp để tạo ra những biểu hiện nhiễm màu sắc của tình trạng thiếu hụt. Người ta đã phân biệt hai hội chứng:

(1) gầy dứt biểu hiện bằng sự lớn lên bị còi cọc, mất lớp mỡ dưới da và tiêu kiệt khối nạc toàn thân nhưng không có pharc; và

(2) Quashiokor<sup>\*</sup> có biểu hiện là không lớn được (đèn trê em), giảm albumin-máu, phù, gan thoái hóa mỡ nhưng vẫn còn mỏ mỡ dưới da - thể phổi hợp phổ biến là gầy đét-Quashiokor.

Trong TDPPNL thứ phát ở người lớn, Bisirian đã định nghĩa là mất trọng lượng > 10 % hoặc thể trọng < 80 % chuẩn; không giảm albumin máu, được gọi là "gầy đét người lớn". Chỉ giảm albumin - máu không thời được gọi là "Quashiokor người lớn". Việc phân biệt này có thể là hữu ích vì lý do trong thực hành bệnh viện, nhóm thứ hai dễ mắc bệnh và dễ tử vong hơn nhóm thứ nhất.

#### CÁC PHƯƠNG ĐIỆM CHUYỂN HÓA VÀ NỘI TIẾT

**Thiếu hụt năng lượng** Những hiện tượng diễn ra trong quá trình thiếu dinh dưỡng năng lượng có thể được nhìn nhận là những hiện tượng thích nghi nhằm bảo vệ khỏi nguy. Cấp thích nghi thứ nhất là giảm hoạt động thể lực và giảm tiêu phai năng lượng trong giai đoạn đầu của cuộc sống, nếu lượng thực phẩm có khẩu phần cân bằng được ăn vào giảm còn 60% khẩu phần ăn tuy thích thì mức tăng trưởng bị chậm lại, tuổi dậy thì chậm và kích thước khi trưởng thành sẽ giảm. Ở chuột cống, chuột nhắt và chó, cho một chế độ ăn kém vừa phải với các khẩu phần cân bằng (đạt chứng 60 phần trăm so với sở thích) dẫn tới hết quả những con vật trưởng thành nhỏ, khỏe mạnh. Điều thú vị là, tuổi thọ, của loài chó được tăng lên gấp 1,2 đến 1,8 lần so với những con được nuôi theo sở thích, tình miễn dịch tốt hơn và giữ được chức năng thận vào cuối đời.

Nếu giảm calo thêm nữa, hoặc ăn đói, vượt quá các mức thích nghi này và giờ đây dẫn tới các hậu quả bất lợi với toàn bộ cơ thể, đồng thời tăng tỷ lệ mắc bệnh, rút ngắn tuổi thọ và giảm khả năng lao động. Cơ thể đáp ứng với tình trạng ăn đói bằng sự thích nghi sinh lý có trật tự mà phần lớn là giảm chế tiết insulin, tăng nồng độ glucagon và cortison huyết tương, giảm bớt sản xuất triiodothyronine ( $T_3$ ) và thyroxin ( $T_4$ ) tại gan, và giảm chế tiết somatomedin C tại gan mặc dù sự phóng thích hormone tăng trưởng vẫn gia tăng - Giảm nồng độ insulin trong

huyết tương khiến các acid béo tự do và các acid amin được huy động từ các mô mỡ và cơ tăng cung ứng carbon cho quá trình chuyển hóa oxy-hóa liên tục của cơ thể, trong khi glucose được dành cho hệ thần kinh trung ương - Sự dụng nạp glucose bị ảnh hưởng do ăn đói dài khi phản ứng một yếu tố kháng insulin; sản xuất thừa hormon tăng trưởng, cortison, các catecholamin, các acid béo tự do và interleukin, hết thảy đều có thể góp phần vào, nhất là ở người bệnh có stress. Khi cân bằng năng lượng âm tính thì chuyển hóa oxy-hóa nhằm ưu tiên hàng đầu sử dụng protein trong khẩu phần. Trong khi nhịn đói, các chuỗi carbon của các acid amin cũng cung ứng cơ chất cho quá trình tạo mới glucose là vì phải liên tục cung ứng glucose để đáp ứng đói hối của hệ thần kinh trung ương.

Sự gia tăng chế tiết ACTH và cortison góp phần đẩy nhanh tạo mới glucose. Vì các acid amin không được vào tổng hợp protein mà đưa vào quá trình chuyển hóa oxy-hóa và tạo mới glucose, nên quá trình tổng hợp protein bị giảm bớt nhất là trong cơ bắp. Nồng độ somatotropin thấp ở đứa trẻ không đủ ăn có thể là nguyên nhân làm chậm lớn. Mức chuyển hóa giảm dần là vì giảm chuyển đổi  $T_4$  thành  $T_3$ , ngoài tuyển giáp, giảm tổng hợp thụ thể  $T_3$ , giảm sản xuất và tái tạo catecholamin và giảm sinh nhiệt do khẩu phần. Trong thời gian thiếu hụt cao một phần hoặc toàn phần, cả khối u ác lẫn mô mỡ đều co lại, song khối mô mỡ co nhanh hơn. Trong đói ăn dài ngày, toàn bộ mô mỡ có thể bị tiêu hối khi khối u ác mới chỉ tiêu 30 tới 40 % mà thôi.

Trong tuần lễ đầu nhịn đói hoàn toàn, người bệnh mất đi trung bình 4 tới 5 kg thể trọng, bao gồm chừng 25 % mỡ mỡ, 35 % dịch ngoài tế bào và 40 % chất nguyên sinh. Sự mất nitơ, kali, natri và clorua chiếm 3 tới 8 % hàm lượng toàn phần mỗi nhân tố này trong cơ thể. Các cân bằng âm tính về magie, phospho và calci cũng rất đáng kể. Trong các tuần lễ tiếp theo, vì có thêm thích nghi về nội tiết và enzym, nitơ và các nhân tố khác tuy vẫn tiếp tục mất đi song với tốc độ chậm hơn. Các thể ceton giờ đây có chiều hướng thay thế glucose làm cơ chất cho quá trình oxy-hóa ở não, do vậy nó tiết kiệm quá trình tạo mới glucose và dị hóa protein.

Khoang nội tế bào không co lại cùng một tốc độ ở hết thảy các mô. Hệ thần kinh trung ương không mất trọng lượng các cơ xương neo nhanh hơn cơ tim và khối lượng dạ dày - ruột và gan mất đi nhanh

(\* ) Theo nòi của Ghami (chó phi). Kwashiokor: Kwashi = trẻ em, Orkor = đói. Kwashiokor chỉ thể suy dinh dưỡng có phủ rối loạn sắc tố (đỏ và nâu) trên da - ND).

bên thận. Việc huy động các acid amin từ cơ tới gan giúp gan tiếp tục tổng hợp một số albumin và lipoprotein; và hậu quả làm giảm albumin-máu và gan thoái hóa mỡ không phải là điều dễ thấy. Trong TDDPNL, nếu khởi cơ mất đi tới 50 %, thì tuổi thọ sẽ giảm; do vậy ít khi thấy chủ vi eo giữa cảnh tay do được dưới 50 % so với trị số chuẩn ở người lớn bình mạn tính.

**Thiếu hụt protein** Thường thì người ta được ăn protein ít hơn calo. Số đó như vậy là vì chế độ ăn protein có giá trị sinh học cao (chủ yếu động vật) đắt hơn protein có giá trị sinh học thấp (chủ yếu thực vật), vì các thực phẩm có nhiều calo, ít protein (như bột ăn vội vàng, ethanol, các cá có bột), thường được sử dụng tại Hoa Kỳ và ở nước ngoài; và vì các thức thuốc có thể dùng glucose là chất dinh dưỡng hữu cơ duy nhất trong việc nuôi bằng đường tĩnh mạch cho người bệnh không ăn được. Tình trạng thiếu hụt trong các trường hợp này tương tự Quashiokor ở trẻ em. Việc giảm chế độ insulin, là một cơ chế trung ương thích nghi với đổi nồng lượng đã bị ảnh hưởng. Insulin được chế tiết ra để đáp ứng với carbohydrate trong khẩu phần ăn hoặc tiêm tĩnh mạch làm tăng quá trình tạo lipid và làm chậm quá trình tiêu lipid; mồ mả còn nguyên vẹn và các acid béo tự do không có sẵn cho quá trình oxy-hóa thay thế các acid amin. Nồng độ insulin cao trong huyết tương cũng ảnh hưởng đến sự huy động và phân phối lại các acid amin từ cơ xương vào gan. Nồng độ các acid amin huyết tương giảm và mức tổng hợp protein toàn cơ thể giảm. Việc tổng hợp albumin và vận chuyển protein tại gan bị giảm sút. Gan bị thâm nhiễm mỡ là biến tướng thường thấy. Hai cơ chế sinh hóa học có thể đã định rõ đến tình trạng thoái hóa mỡ:

(1) Thiếu methionine hạn chế tổng hợp phospholipid do không tạo thành được lipoprotein, và

(2) Gan tổng hợp các triglycerid từ glucose vẫn tiếp diễn giảm nồng độ albumin huyết tương, transferrin huyết tương và giảm hemoglobin phản ánh một tình trạng đổi protein nghiêm trọng. Phù là một đặc điểm của giải đoạn này và một phần do giảm albumin - máu.

Những điều lý giải nói trên mô tả trình tự các sự kiện trong thiếu hụt protein tiên phát. Song có nhiều mức độ đổi nồng lượng và protein thường thường diễn ra đồng thời. Một biến chứng thêm nữa trong thiếu dinh dưỡng thử phát là stress chuyển hóa của

chấn thương, nhiễm trùng, sốt hoặc viêm có thể phóng thích interleukin làm ức chế tổng hợp albumin. Ở những người bệnh này, mức độ hóa albumin và sự di chuyển của nó từ trong lồng mạch ra ngoài lồng mạch được gia tăng - Giảm albumin - máu tương quan với tỷ lệ mắc bệnh và tần suất vong trong TDDprotein-nâng lượng thử phát song có chế bệnh sinh của nó là một vấn đề phức tạp.

**Chuyển hóa khoáng** TDDPNL nói chung có kèm một tình trạng tiêu kiệt các chất khoáng trong cơ thể. Điều này phản ánh, một phần, tình trạng co nguyên sinh chất và các khoáng dịch ngoài tế bào với các nhân tố cấu thành của chúng (nitro, phospho, kali, và magie bên trong các tế bào; natri và clorua trong dung dịch ngoài tế bào) được bài xuất vào nước tiểu với một tỉ lệ giống như trong khói nạc. Tuy vậy, các chất khoáng mất đi thường vượt qua tỷ lệ đối với sự co lại của khói nạc. Một lý do là một tình trạng di chuyển kali và magie từ cơ sang huyết tương để trao đổi với natri. Ngoài ra, lượng các khoáng đưa vào như kali, phospho, magie và calci thậm chí còn có thể ít hơn so với protein và, nồng lượng (ví dụ trong dinh dưỡng dài ngày bằng đường tĩnh mạch, bằng các dung dịch không có magie, hoặc phospho). Sau chót, mất các nhân tố này qua thận hoặc ngoài thận có thể là rất đáng kể (điều thuốc lợi tiểu, la chảy, lỗ đỗ v.v.)

#### TDDPNL CÓ STRESS SO VỚI KHÔNG STRESS

Chỉ bị đói dài ngày không thôi ở một người vốn khỏe mạnh như đã mô tả ở trên, thì cơ thể phải duy trì việc sản xuất glucose nhưng cơ thể bị tiêu hao. Độ hóa protein mà không bị cản trở sẽ nhanh chóng dẫn tới tử vong, song nếu thích nghi chuyển hóa từ sẽ làm giảm nhẹ các hậu quả như cấu tạo mồi glucose từ các acid amin bị giảm đi là vì hệ thần kinh trung ương thích nghi với các thể ceton như một nguồn nhiên liệu, nên sự tiêu phì năng lượng cơ bản cũng giảm.

TDDPNL ở một người bị stress do chấn thương, bỏng, nhiễm trùng, hoặc viêm tiến triển nhanh hơn. Có đặc biệt được di hóa với một tốc độ nhanh. Mất đi 1,5 đến 2kg nguyên sinh chất trong tuần lễ đầu chỉ đơn thuần nghĩa là phải được đổi chiếu mài 1,0 đến 2,5 kg nguyên sinh chất trong một ngày trong các điều kiện stress chuyển hóa.

Nhịp độ giá tốc của TDDPNL trong "ăn đói có stress" do nhiều nguyên nhân:

- (1) Tiêu thụ glucoza gia tăng vì chuyển hóa quá mức và nhu cầu glucoza của các mô tế bào viêm.
- (2) Sử dụng thêm protein cho hoạt động miễn dịch và phục hồi vết thương;
- (3) Các đáp ứng catecholamine và cortison quá mức góp phần vào tăng chuyển hóa (tăng tối + 100 %), tạo mới glucosa, và kháng insulin;
- (4) Sản xuất interleukin.

Các tế bào thực bào được hoạt hóa phóng thích một hoặc nhiều peptid có hoạt tính chuyển hóa, được mệnh danh bằng nhiều loại thuật ngữ như bạch cầu sinh mủ, chất trung gian bạch cầu nội sinh, hoặc interleukin 1, có thể khiến prostaglandin tích tụ tại não, gan, cơ và mô mỡ với kết quả là sốt, phân giải protein tại cơ, tổng hợp protein pha cấp diễn trong gan, huy động chất béo, kháng insulin và di chuyển sắt và kẽm từ hệ tuần hoàn vào các nốt dự trữ trong gan. Hết thảy các quá trình này đều là những nét nổi bật trong tình trạng ăn đói có stress.

Các nghiên cứu dùng các đồng vị phóng xạ năng để dõi dõi chất ánh sáng vào đáp ứng dị hóa đối với sang chấn. Mức tái tạo protein toàn cơ thể ở người khỏe bình thường là 200g/ngày. Bình thường, tám mươi đến chín mươi % các acid amin do quá trình này phóng thích đã được tái sử dụng, phần còn lại 10 đến 20 % là do chế độ ăn cung cấp. Hiệu năng của quá trình tái sử dụng tùy thuộc việc cung cấp đầy đủ năng lượng. Trong ăn đói không có stress, mức phân giải protein vẫn không đổi, trong khi mức tổng hợp protein thì giảm sút, với hậu quả là mất protein của cơ thể. Trong nhịn đói có stress, cả phân giải protein lẫn tổng hợp protein đều gia tăng, song mức phân giải protein lớn hơn, do đó làm tăng lượng protein mất đi của cơ thể. Hiệu năng của việc tái sử dụng các acid amin được quá trình dị hóa phóng thích ra giảm đi ở người bệnh có sốt hoặc sang chấn. Các acid amin có chuỗi bên có thể trở nên bị hạn chế trong quá trình tái sử dụng, nên việc đưa vào giá tăng các khối có tác dụng xây dựng này sẽ cải thiện quá trình tổng hợp protein của cơ ở một số bệnh nhân ở tình trạng dị hóa.

#### CÁC ĐÁP ỨNG TIM MẠCH-HÔ HẤP VÀ THẬM

Tim và thận sẽ mất khối lượng một cách tuần tiến trong quá trình đói protein - năng lượng dài ngày. Những mất mát này, nói chung, tỉ lệ với mức hao

mòn khối nạc, thành thử tỉ số khối lượng tim/khối nạc và tỉ số khối lượng thận /khối nạc vẫn bình thường. Hậu quả là, trong tiêu kiệt protein-năng lượng, thiếu năng của hai cơ quan đã bị co lại này không phải là một dấu hiệu thường thấy: Cung lượng tim giảm song song với giảm mức chuyển hóa. Huyết áp giảm vì giảm cung lượng tim. Đáp ứng thông khí đối với trình trạng thiếu oxy kém nhạy cảm. Mức lọc cầu thận và lưu lượng máu tối thận giảm. Năng lực của thận bài xuất một khối lượng acid hoặc đáp ứng với hormone chống bài niệu có thể bị ảnh hưởng. Mặc dù những thay đổi này trong cấu trúc và chức năng của thận và tim một phần có thích nghi với giảm khối nạc và tình trạng giảm chuyển hóa, song chúng có thể trở thành các nhược điểm quan trọng trong quá trình phục hồi dinh dưỡng tích cực, trong nhiễm trùng cấp diễn, hoặc trong các trường hợp khác đòi hỏi tăng nhanh cung lượng tim mức chuyển hóa và bài xuất các chất hòa tan qua nước tiểu. Suy tim và tử vong có thể xảy ra trong quá trình phục hồi nhanh những bệnh nhân TDDPNL nặng.

**MÁU** Giảm thể tích máu, hematocrit, albumin, transferrin, protein  $\gamma$ -globulin, và số lượng toàn phần tế bào lympho là những nét đặc trưng của người bệnh gầy đét. Thiếu máu "đơn thuần" do TDDPNL là thiếu máu hồng cầu bình thường và đẳng sắc và thường làm giảm sản xuất hồng cầu, có lẽ phản ánh như cầu protein cho việc tổng hợp globin.

Ở phần lớn người bệnh TDDPNL có các yếu tố gầy rộc rõ thêm như thiếu hụt nhiều yếu tố vi lượng, đồng thời có các bệnh nhiễm khuẩn, virus hoặc nhiễm ký sinh vật; hoặc một bệnh nặng khác. Trong suy dinh dưỡng tiến phát tại các quốc gia phát triển, thiếu hụt sắt là triệu chứng rõ trong khoảng 25 % số người lắc vào viện và trở thành hiện nhiên trong số 90 % lắc hồi phục. Thiếu acid folic tối 10-20% vào viện. Nồng độ erythropoietin tăng trong huyết thanh. Cho một chế độ ăn đầy đủ sẽ mau chóng gầy ra tăng tế bào luồi.

#### CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG DƯỠNG DA DÀY - RUỘT VÀ TUY

Dưỡng da dày ruột và tuy trở thành teo. Ở ruột non, chiều cao nhung mao, chỉ số giãn phản, và nồng độ các men disaccharidase và dipeptidase đều giảm. Các nhân tố ngoại tiết của tuy cũng teo đi và

việc sản xuất các enzym tiêu hóa giảm. Sự tăng sinh vi khuẩn có thể diễn ra trong ruột non. Giảm albumin - máu có thể dẫn tới phù ruột non, các yếu tố này kết hợp với nhau gây ra kém hấp thụ và không dung nạp lactoza. Tình trạng thực lùi về cấu trúc và chức năng của ruột non một phần là do ăn bằng đường miệng sút kém thay vì suy dinh dưỡng toàn thân là vì người bệnh đều có được nuôi đầy đủ bằng đường tĩnh mạch vẫn bộc lộ tổn thương như vậy.

**HỆ MIỄN DỊCH** Các mô lympho teo. Tình miễn dịch qua trung gian tế bào suy giảm được chứng minh bằng tất cả các test chuẩn (đáp ứng của tế bào non dòng lympho đối với các yếu tố gián phân, số lượng toàn phần tế bào lympho giảm, test da với các kháng nguyên gợi nhớ). Hoạt tính diệt khuẩn của các bạch cầu da nhân giảm. Hoạt tính hormone của tuyến hung giảm khiến các tế bào T chậm chín mồi, và tỉ lệ các tế bào T vô tác dụng lại tăng lên trong máu lưu hành. Tình trạng thiếu hụt kẽm và các vitamin tan trong nước góp phần vào các khuyết tật của tế bào T. Các chức năng của tế bào B trong huyết tương (nồng độ các globulin miễn dịch trong huyết tương và các đáp ứng thể dịch đối với các kháng nguyên) vẫn nguyên vẹn. Những bệnh nhân đói protein-năng lượng dễ bị thương tổn và dễ chết trong khi mắc các bệnh nhiễm trùng thông thường và dễ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội (vì khuẩn gram âm, nấm candida, herpes). Hoạt động hô hấp sút giảm gây xẹp phổi và viêm phổi là một nguyên nhân thường gặp gây tử vong mức độ mỗi tháng ngoài da tương quan cả với mức độ nghiêm trọng của thiếu hụt dinh dưỡng lẫn tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

**LÀNH VẾT THƯỜNG** Sự đáp ứng của các tế bào xơ non đối với vết mổ bị ảnh hưởng. Hậu quả là, ở người bệnh dinh dưỡng kém, các đường rạch và các miếng nối ruột lành chậm hơn, vết mổ bị trực tiếp thường phổ biến.

**ĐIỀU HÒA NHIỆT** Khi không sốt, chuyển hóa cơ bản giảm. Hạ thân nhiệt là triệu chứng thường gặp. Các cơ chế cơ bản là giảm sinh nhiệt do nồng độ  $T_3$  thấp trong huyết tương có thể là giảm chức năng tiết adrenalin, mất khả năng cách nhiệt nếu mồ mả tiêu di, và đặt tại nguồn điều nhiệt trong nhau tiền thị giác của vùng dưới đồi.

Hạ đường huyết có thể xảy ra (xem chương 329).

**SINH SẢN** Gần như mỗi giai đoạn của quá trình

sinh đều đều bị ảnh hưởng ở người phụ nữ từ tuổi sinh đẻ. Giảm chế tiết hormone phóng thích hormone hoàng thể - hóa (LH-RH) do vùng dưới đồi có thể làm mất kinh. Tình sinh sản bị giảm sút, nếu có thai thai thì nguy cơ tự tiêu của thai những ngày đầu rất cao. Nếu thai đậu được thi khi đẻ con, chiều cao và trọng lượng đều thấp hơn so với chuẩn. Sự tiết sữa cũng giảm sút thành thử thiếu dinh dưỡng sau đẻ là tình trạng phổ biến. Ngay cả việc dinh dưỡng sau đẻ có được đầy đủ, thì sự lớn lên cộc cốc trẻ thiếu dinh dưỡng cũng một phần không thể hồi phục được, và năng lực học tập có thể bị ảnh hưởng cả đời.

Ở đàn ông gầy còm, nồng độ testosterone tự do và toàn phần trong huyết tương có chiều hướng thấp do nhiều cách kết hợp giữa khuyết tật tuyến sinh dục tiên phát với giảm sản xuất LH-RH vùng dưới đồi.

## CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

**TÌM SỨC** Một bộ phận hợp thành sơ cấp trong cần nguyên chỉ có thể phát hiện được bằng cách duyệt xét lại lượng lấy vào protein và calo và chất lượng sinh học của protein trong khẩu phần những tháng trước đó. Các yếu tố bàn chải cho một cần nguyên thứ cấp gồm sự hiện diện một bệnh mạn tính đã biết, sốt dài ngày, biếng ăn hay các triệu chứng dạ dày - ruột khác và mất răng.

Ở trẻ em, không tăng chiều cao và trọng lượng là một dấu hiệu sớm. Ở người lớn thường là sút cân, song trọng lượng tương đương hoặc lớn hơn trọng lượng lý tưởng cũng không loại trừ sự hiện diện của thiếu hụt calo, protein hoặc cả hai. Do vậy mất nguyên sinh chất và mồ mả tuân tiến có thể bị lu mờ bởi tình trạng phù, hoặc có thể là người bệnh trước đây béo phì và một khởi cơ thể gây thực sự đã mất đi do bệnh trạng hiện nay có thể bị lu mờ vì tình trạng béo phì còn sót lại. Trạng thái bơ phờ, dễ mệt mỏi, cảm giác ớn lạnh, phù cổ chân, da khô và nứt nẻ là những dấu hiệu thường thấy ở người bệnh TDDPNL.

**Các dấu hiệu thực thể** Khuôn mặt hốc hác, hai bên thái dương trũng xuống và tiêu hết thịt, các khoang liên sườn lõm và da nhăn nheo với các chi gầy guộc. Viêm da kiểu "bức tranh hoang lở" và rối loạn sắc tố da và tóc là các dấu hiệu thường thấy. Người bệnh xanh xao và có thể phù. Có thể có các dấu hiệu thiếu vitamin - Các ố loét ở da và do nấm

là những dấu hiệu hay gặp ở giai đoạn nặng.

**Các dấu hiệu sống.** Huyêt áp giảm. Mạch chậm và các dấu hiệu chí lạnh; nhiệt độ trung tâm có thể giảm.

**Các chỉ số nhân trúc.** Lớp mỡ dưới da vùng giữa cánh tay và khói cát giữa cánh tay đều giảm với các tỷ số thay đổi tùy theo tình trạng dinh dưỡng trước đó và mức nghiêm trọng tương đối của các tình trạng thiếu hụt protein và năng lượng.

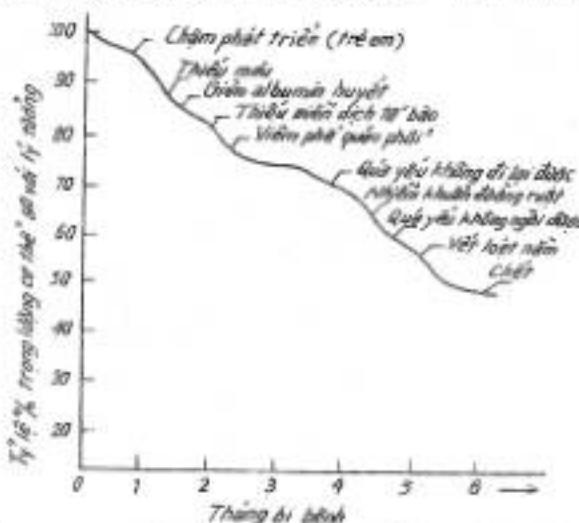
**Các phát hiện labo và chụp röng** Tỷ số creatinin-niệu 24 giờ/chiều cao giảm, đây là chỉ dẫn nhạy cảm nhất trong thực hành lâm sàng nói lên tình trạng đối protein và hàng tháng cần được giám sát ở người bệnh nằm viện mạn tính. Trị số này chỉ có ý nghĩa nếu người bệnh không sốt, vì sốt làm tăng bài xuất creatinin-niệu. Các dấu hiệu khác của TDDPNL gồm giảm albumin huyết thanh, transferrin huyết thanh, hematocrit, song những thay đổi này ít có giá trị đặc hiệu. Tuy vậy, tiêu kiệt protein có thể là nguyên nhân thường gặp nhất làm giảm albumin-máu ở người bệnh nằm viện, ngay cả

trong huyết tương thấp. Kích thước tim nhỏ đi trên hình ảnh chụp phim lồng ngực. Chụp siêu âm cho thấy tim nhỏ đồng thời cung lượng tim giảm. Chụp thẳng hoặc cắt ngang xương cánh tay cho thấy giảm khối cơ.

**Tiến triển** Một trường hợp điển hình được nêu họa trên hình 72.1.

Ở trẻ em, một biểu hiện sớm là chậm lớn. Nếu tiêu kiệt protein-năng lượng ngày càng nghiêm trọng thì sẽ xuất hiện sánh tái, mệt mỏi và mất kinh. Mất kinh miễn dịch qua trung gian tế bào tạo điều kiện cho các bệnh nhiễm trùng. Tăng chuyển hóa quá mức và chán ăn do nhiễm trùng hồi quy diễn ra nhanh quá trình oxy mòn trong thiếu dinh dưỡng nặng (diện tích mỏ giữa cánh tay < 2 cm<sup>2</sup> tỷ số của creatinin/chiều cao < 60% chuẩn), thi thoảng yếu người bệnh luôn phải nằm, hạ thân nhiệt và nhiễm trùng kết thúc.

**Liên quan với các tình trạng thiếu hụt khác** Thường thì các chất dinh dưỡng khác cũng bị tiêu kiệt. Tình trạng thiếu acid folic, thiamin, riboflavin,



Hình 72-1. Tiến triển của một ca đói protein-năng lượng mạn tính.

ở người có bệnh gan. Nồng độ các acid amin thiết yếu và không thiết yếu trong huyết tương, và nồng độ ure và creatinin trong nước tiểu đều giảm. Chức năng các tế bào lympho T giảm, như được chứng minh bằng tình trạng mệt ống ngoài da và giảm số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi (trị số tuyệt đối số lượng tế bào lympho < 1200 trong một millimet khối). Khả năng dung nạp glucose bị ảnh hưởng. Nồng độ cortisol huyết tương thường là tăng (một phần vì lý do mức thanh thải chuyển hóa chậm), T3 giảm, T3 đảo ngược (rT3) có thể tăng và chuyển hóa cơ bản thấp. Nồng độ somatomedin C

acid selenitonic, pyridoxin, acid ascorbic và vitamin A là tương đối phổ biến ở những người nằm bệnh viện tại Hoa Kỳ (xem bảng 72-2). Thành phần của phân lớn các chất khoáng trong cơ thể cũng đều thiếu, song cần phân biệt giữa thiếu tuyệt đối và thiếu tương đối. Vì protein nguyên sinh chất được tiêu thụ để cung cấp nhiên liệu chuyển hóa và có chất cho quá trình tạo mới glucose ở người bệnh thiếu dinh dưỡng, nên các chất không nội tố kali, phospho và magie và một số các chất khoáng vi lượng được bài xuất cùng với ni-tơ. Mất như vậy

là tuyệt đối chứ không phải tương đối là vì các nồng độ kali, phospho, magie trong và ngoài tế bào thường vẫn ở mức bình thường. Nếu chế độ ăn cũng thiếu kali, phospho hoặc magie thì về sau sẽ thiếu hụt và các nồng độ trong tế bào, ngoài tế bào và trong nước tiểu sẽ không bình thường. Những cầu xét nghiệm tự cũng áp dụng cho thành phần các acid béo thiết yếu của cơ thể. Tiêu kiệt kali, phospho, magie, hoặc các acid béo thiết yếu dù là tương đối hay tuyệt đối thì việc bổ lại bằng một dung dịch nuôi dưỡng thiếu hụt chất này cũng đều có thể dẫn tới các biểu hiện hóa học và lâm sàng tình trạng thiếu hụt tương ứng nội trong vài ngày. Hạ kali-máu, giảm phosphat-máu, giảm magie-máu khả dĩ do doa tính mạng có thể xảy ra theo các cơ chế tương tự, nồng độ huyết thanh của các chất khoáng ở trạng thái vết giảm đi trong khi nuôi dưỡng quá mức mà không cung ứng các chất dinh dưỡng này với tỷ lệ thỏa đáng.

**Bảng 72-2. Những tập quán (việc làm) bất lợi ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng của người nằm bệnh viện**

- Không ghi chiều cao và trọng lượng lúc vào viện
- Thiếu biểu đồ trọng lượng trên phiếu theo dõi tại bệnh viện.
- Nuôi bằng đường tĩnh mạch dung glucose và nước dài ngày
- Không định lượng lượng thực phẩm lấy vào của bệnh nhân
- Nhận nhiều bữa vi vị do lạm xêng nghiệm
- Nuôi qua ống thông các thức ăn không đếm lượng và thành phần không biết chắc chắn.
- Không biết thành phần các sản phẩm dinh dưỡng
- Không nhận biết các nhu cầu dinh dưỡng tăng lên do chấn thương hoặc bệnh
- Chậm hỗ trợ dinh dưỡng cho đến khi người bệnh bị tiêu kiệt quá nặng
- Điều kiện labo hạn chế để đánh giá tình trạng dinh dưỡng, không biết sử dụng các điều kiện labo sẵn có
- Không xử lý đúng đắn tình trạng mọc răng không đủ hoặc rụng răng

Nguồn: Theo Butterworth

## 73. BIẾNG ĂN TÂM THẦN VÀ ĂN VÔ ĐỘ

Biếng ăn tâm thần và ăn vô độ là những chứng bệnh ăn uống ở người trẻ, trước vốn là những phụ nữ khỏe mạnh giờ đây xuất hiện một nổi sô béo đến khủng khiếp. Quần thể có nguy cơ phần lớn gồm những phụ nữ da trắng thuộc tầng lớp trung lưu và thượng lưu. Chứng bệnh này ít khi xảy ra ở phụ nữ da đen và phụ nữ Á Đông và không thường thấy ở người nghèo và hầu như không bao giờ gặp ở dân ống. Động cơ là sự ham muốn có một thân hình minh dẻ, tất cả các phương diện khác của cuộc sống đều là thứ yếu. Trong hội chứng biếng ăn tâm thần, mục tiêu này được hoàn thành trước hết bằng cách hạn chế triệt để lượng calo lấy vào, kết quả sau chót là tình trạng gầy mòn trong chứng ăn vô độ, người bệnh ăn uống chè chén súp sữa ở ai và tiếp theo là nôn và dùng quá nhiều và thuốc xổ, sút cân ở những người ăn vô độ không nhiều mức dầu có ám ảnh với thức ăn. Một số tác giả xem biếng ăn tâm thần và ăn vô độ là những bệnh riêng biệt, còn một số khác thì xếp ăn vô độ thành một biến thể của biếng ăn tâm thần. Rõ ràng là có các hội chứng chồng chéo vì những người gầy mòn thừa mẫn tiêu chuẩn chán ăn tâm thần thực sự có thể bộc lộ hành vi ăn vô độ, còn những người ăn vô độ thì đã qua một giai đoạn chán ăn. Trong chương này, hãy giả định rằng hai chứng bệnh các biểu hiện lâm sàng khác nhau của một rối loạn tâm lý sẽ phát triển trung vào nỗi ám ảnh về trọng lượng cơ thể.

**TẦM SỐ** Các sốc lượng tần số chán ăn tâm thần là từ 0,4 đến 1,5 phần 100.000 dân. Người ta đã báo cáo rằng ở thanh thiếu niên nữ da trắng thuộc các gia đình trung lưu và thượng lưu tỉ lệ này có thể lên tới 1 phần 100. Người ta cho rằng tỉ lệ này ngày càng gia tăng. Những biến thái tiền lâm sàng có thể lên tới 5 % trong nhóm sinh viên xã hội có nguy cơ cao nhất. Tỷ lệ ăn vô độ thì kém xác định hơn. Nôn sau khi ăn có thể xảy ra tới 18 % số nữ sinh trung học tỷ lệ tự gầy nôn trong quần thể nói chung có thể lên tới 1 đến 2 %, song hội chứng ăn vô độ toàn phát thì ít hơn.

**CHẨN ĐOÁN** Chẩn đoán cả chán ăn tâm thần lẫn ăn vô độ đều dựa vào cơ sở lâm sàng. Không có một thử nghiệm chẩn đoán đặc hiệu nào cả. Trong

nhiều năm tiêu chuẩn do Feigliner và cộng sự đưa ra (bảng 73-1) đã được dùng làm cơ sở chẩn đoán trong các công trình nghiên cứu. Những yếu cầu kiểm nghiệm ngặt đã được trình bày trong Sổ tay chẩn đoán và thống kê các bệnh tật phần III (DSM-III) của Hội Tâm thần học Hoa Kỳ.

- Rối loạn ăn uống
- Rối loạn về hình ảnh thân thể; nghĩa là tự cho là cảm thấy béo ngay cả khi gầy còm.
- Mất đi ít nhất 25% thể trọng nguyên thủy, hoặc nếu dưới 18 tuổi, một trọng lượng từ thể trọng nguyên thủy cộng với mức tăng trọng lượng tính theo độ tuổi tăng trưởng có thể kết hợp cho trị số 25%.
- Từ chối không chịu duy trì thể trọng trên mức tối thiểu của trọng lượng chuẩn so với chiều cao và tuổi.

Sự đặc đáo về rối loạn hình ảnh thân thể ở bệnh nhân có các chứng bệnh ăn uống đã bị nghỉ ngơi và một số tác giả đã khuyên nên bỏ nó đi vì lý do nhiều phụ nữ trẻ bình thường cũng cho thấy có lich lạc nhận thức như vậy. Tương tự, con số 25% mất trọng lượng có thể là quá hạn chế, nhất là ở trẻ em. Một chẩn đoán chẩn án tâm thần được cho là đúng nếu các yếu tố sau đây được làm sáng tỏ: (1) có tiền sử mất một trọng lượng đáng kể; (2) không có bệnh thực thể khả dĩ cản trở được sự mất trọng lượng này; (3) Không có một bệnh tâm thần tiền phát khả dĩ cản trở được chứng chẩn án; (4) **hạn chế cực điểm lượng thức ăn ăn vào có hay không kèm gây són tùng hoặc**; (5) nghỉ thúc hóah hành động và (6) phà nhâm đói, mệt hoặc gầy còm.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ăn vô độ trong DSM-III có vẻ không mấy hữu ích. Ở đây là cảnh tượng một người có trọng lượng bình thường hoặc gần bình thường có thói quen tạng thật nhiều thức ăn và nôn ra mà không có những thay đổi thể chất hoặc các triệu chứng của tình trạng sút cân nặng.

**BỆNH CĂM** Nguyên nhân chẩn án tâm thần và ăn vô độ không được biết. Mặc dù người ta coi rối loạn tiêu phát của vùng dưới đồi, song những di thường đi kèm của vùng dưới đồi trở lại bình thường khi người bệnh lấy lại trọng lượng và do vậy những di thường này là thứ phát thay vì là nguyên nhân.

Phần lớn các nhà nghiên cứu ủng hộ cho căn nguyên tâm thần học, song lại không nhất trí với nhau về

bản chất bệnh căn đó. Một quan điểm chủ trương các chứng bệnh này khởi sự là để đáp ứng với những mối tương giao cá nhân không thỏa đáng hoặc bị phá hủy trong các gia đình thuộc tầng lớp thương hàn đã được định hướng mục tiêu vào có thành tựu cao, mặc dầu bề ngoài có một đời sống vật chất mầu mịc, song các mối tương giao của các thành viên trong gia đình có chiều hướng không thỏa đáng, thường là một kiểu sống người cha thi tim kiếm thành đạt trong công việc của mình trong khi người mẹ quay về với phận sự chăm sóc con cái và trong cuộc sống bà ta trở nên có quá nhiều quyền chỉ huy. Người ta thường nhấn mạnh rằng đây là những gia đình có "nhiều mắc miu" có nghĩa là những ranh giới các thế hệ đã bị lu mờ và cha mẹ với con cái thường xuyên đánh lừa bởi các vấn đề của nhau.

Bảng 73-1. Tiêu chuẩn chẩn đoán chẩn án tâm thần

- Khởi phát trước 25 tuổi.
- Chán ăn có giảm trọng lượng, ít nhất 25% so với trọng lượng nguyên thủy.
- Thái độ lich lạc đối với việc ăn uống, thúc ăn hoặc trọng lượng tối mức không đếm xỉa gì đến những lời khuyên răn, ăn ủi hay đe dọa vi đối.
- Không thấy có một bệnh nội khoa nào được biết khả dĩ cản trở sự sút cân.
- Không thấy một rối loạn tâm thần nào.
- ít ra cũng có hai trong số các biểu hiện sau đây.
  - Mất kinh
  - Lòng to
  - Nhịp tim chậm (nhiệt tim dưới 60 lần/phút thường xuyên lúc nghỉ)
  - Có các giai đoạn hoạt động quá mức
  - Các đợt ăn vô độ
  - Nôn (có thể tự gây ra)

*Nguồn: Theo Feigliner và cộng sự.*

Quan điểm phân tâm học có khuynh hướng tập trung vào việc biếng ăn được xem là một cơ chế theo đó người mẹ thiết lập lại sự kiểm chế đối sống bản thân mà không chịu sự chỉ huy của gia đình.

Nhận định phân tâm học có khuynh hướng coi chẩn án là một cơ chế mà bệnh nhân muốn tái lập quyền

kiểm soát đời sống riêng của mình, không chịu quyền kiểm soát của cha mẹ. Điều không rõ là bằng cách nào cơ chế này có thể gây ra nỗi sợ hãi ghê gớm là nết trung tâm của cả chứng chán ăn kinh điển lẫn chứng ăn vô độ.

Mặc dù không có bệnh tâm thần là một tiêu chuẩn chẩn đoán (bảng 73-1), song hiện nay người ta thường quan niệm rằng trầm cảm đóng một vai trò có ý nghĩa trong các chứng bệnh nói trên. Những dữ liệu về nồng độ các chất dẫn truyền thần kinh trong dịch não tủy đã được báo cáo, nhưng người ta không biết đó là tiền phát hay thứ phát. Một báo cáo nhấn mạnh tỷ lệ gia tăng haplotyp HLA-Bw 16 trong chán ăn tâm thần, song kháng nguyên này có thể tương quan với trầm cảm chất chế hơn với chính các chứng bệnh ăn uống.

Các yếu tố văn hóa chắc cũng có vai trò quan trọng trong tỷ lệ chán ăn tâm thần. Nhu cầu tìm kiếm sức

khôc và dâng người thon thả là một động lực mạnh mẽ trong xã hội phương Tây hiện đại và có thể tăng cường thêm nỗi lo sợ béo phì ở những người bệnh có chứng chán ăn đã hình thành hoặc thúc đẩy trường hợp mắc bệnh nhẹ trở thành bệnh toàn phát. Nghề nghiệp có thể có một vai trò là vì những vú nǚ có tỷ lệ chán ăn tâm thần 10 lần nhiều hơn quần thể nói chung. Tương tự, các lực sĩ nhất là các đấu thủ chạy đua thường tìm cách giảm lớp mỡ của thân thể xuống các mức rất thấp (5 đến 7%). Bất luận theo cơ chế nào, đáp ứng hành vi cũng là một ám ảnh và khó điều trị.

#### HÌNH ÁNH LÂM SÀNG

Dành riêng chán ăn tâm thần và ăn vô độ có thể cùng tồn tại trên một người bệnh, song các hình ảnh lâm sàng thường là riêng rẽ (bảng 73-2).

Bảng 73-2. Các rối loạn ăn

	Chán ăn tâm thần	Ăn vô độ
Giới ưu thế	Nữ	Nữ
Phương pháp không chế trọng lượng	Hạn chế lượng ăn vào	Nôn
Ăn uống no say	ít	Thay đổi
Trọng lượng lúc chẩn đoán	Giảm rõ	Gần bình thường
Hành động theo nghi thức	Thường có	Hiếm
Mất kinh	Gần 100%	Gần 50%
Hành vi chống đối xã hội	Hiếm	Thường có
Thay đổi tim mạch		
(chậm nhịp tim, hạ huyết áp)	Hay gặp	ít gặp
Thay đổi ngoại da (rرم, lông tóc, da khô...)	Thường có	Hiếm
Há thân nhiệt	Thường có	Hiếm
Phù	+/-	+/-
Biến chứng nội khoa	Hạ kali-mẫu, loạn nhịp tim	Hạ kali-mẫu, loạn nhịp tim, hút ra các chất chứa trong dạ dày, vô-thực quản hoặc dạ dày.

**Ghi chú:** Đây là những nét đặc trưng của chán ăn tâm thần đơn thuần hay ăn vô độ đơn thuần. Có các hội chứng chồng chéo nhau, và chán ăn có thể biến thành ăn vô độ, nhưng ăn vô độ chuyển dạng thành chán ăn thì ít xảy ra.

**Chấn ản tâm thần (CATT)** Hội chứng CATT thường bắt đầu trước hoặc ít lâu sau tuổi dậy thì, song có thể xuất hiện muộn hơn (ít khi sau tuổi 25). Nhiều người bệnh có trọng lượng quá cao thời thiếu niên. Tình trạng gầy còm giống như đã gặp ở những nạn nhân tại các trại tập trung trong chiến tranh thế giới thứ II. Mắc dùu sút cân nhiều, song người bệnh không chịu nhận là mình đổi, gầy đi hay mệt mỏi. Họ thường hoạt động về mặt thể lực, và thường theo các chương trình tập luyện theo nghĩa thức. Sau khi ăn thường có thể tập thể dục mềm dẻo như phát cuồng, hoặc chạy. Có mối quan tâm về thực phẩm và các món ăn chủ kỹ có thể chuẩn bị đối với những người khác. Nếu những cuộc giao tiếp đòi hỏi họ phải ăn nhiều hơn thường lệ, thi họ tìm mọi cách gầy nôn, thậm chí ngay tại phòng nghỉ công cộng. Như đã được ghi nhận, có thể diễn ra từng hồi ăn uống say sưa nhưng sau đó lại nôn. Mắt kính gần như bao giờ cũng có, thường đi kèm hay xuất hiện sau mất trọng lượng, song ở một phần sâu số người bệnh có thể xảy ra trước bất kỳ một thay đổi thực thể nào. Người bệnh thường táo bón và không chịu được lạnh. Người ta cho rằng người bệnh không chịu được lạnh là do một khuyết tật trong quá trình sinh nhiệt điều hòa vì rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Trong những trường hợp nặng thi có triệu chứng chậm nhịp tim, hạ thân nhiệt và hạ huyết áp. Các llop mồ ở thân người không thể phát hiện được, các xung thai nhô ra.

Điều thú vị là mô tế bào vú vẫn nguyên vẹn. Da có thể khô và bong vảy và thường có màu vàng do tăng caroten-máu (đặc biệt dễ nhìn thấy ở gan tay). Lông tóc thường rậm hơn, mịn như lông id, song có thể xuất hiện chứng râm lông thực sự. Các tuyến mang tai có thể to ra giống như trong các hình thái nhện đối kháng. Người ta cho rằng phù nhưng không giảm albumin-máu là do thể tích dịch ngoài tế bào không giảm đi tương xứng với trọng khối thận thể trọng khi mất trọng lượng. Vì lý do phù ở chân và tuyến mang tai to ra khiến người bệnh có khuôn mặt dày đặc nên trạng thái gầy còm có thể bị che lấp nếu người bệnh mặc quần áo kín người.

Những dị thường labo bao gồm thiếu máu và giảm bạch cầu (đồng thời tế bào trong tuy xương thừa thoát), hạ kali-máu, và giảm albumin-máu. Nồng độ caroten beta huyết thanh có chiều hướng tăng. Tăng urê-máu trước thận có thể xảy ra nếu nôn nhiều và dùng thuốc xổ nhiều. Nitro-urê máu có thể có thể tăng cao tới 60 đến 70 mg/dl. Năng lực có đặc của thận bị sút giảm, có lẽ do kém đáp ứng đối với hormon chống bài niệu. Sự giải phóng vasopressin

để đáp ứng với một kích thích thẩm thấu cũng không bình thường. Cholesterol máu đối khi tăng song nồng độ các triglycerid thi không tăng mặc dùu hoạt tính các lipaza gan và lipoprotein đều thấp. Thủ nghiệm dung nạp glucose ở mức không bình thường như trong các hình thái đối ăn khác.

Những dị thường khác gồm các nồng độ thấp IgG, IgM và nhiều loại protein trong nhóm bổ thể. Mắc dùu vậy chức năng miễn dịch vẫn nguyên vẹn và hiếm thấy có chiếm trùng nặng. Nồng độ sắt và ceroplaamin trong huyết tương bình thường, song năng lực gắn sắt giảm. Kẽm và đồng trong huyết thanh giảm song nồng độ các kim loại này bình thường trong lông tóc. Men amylaza huyết thanh có thể tăng mà không có các dấu hiệu hoặc triệu chứng viêm tuy. Người ta đã gặp loại các dị thường nội tiết. Các nồng độ cơ bản của hormon hoàng thể hóa (LH) và hormon kích thích nang (FSH) thấp nên sút cân nghiêm trọng, và đáp ứng LH với hormone giải phóng hormon hoàng thể hóa (HLRH) giảm sút. Đáp ứng FSH với HLRH thi bình thường mặc dùu thời gian tăng. Tối đỉnh điểm có thể chậm lại. Kết quả các nghiên cứu mô hình chế tiết LH trong ngày đêm cho thấy có sự thu hồi của giai đoạn triết thành trở lại mô hình đặc trưng của những thiếu nữ tiền dậy thì hay bắt đầu dậy thì; nghĩa là thiếu sự giải phóng từng hồi LH hoặc chỉ xuất hiện trong lúc ngủ. Những phát hiện này có thể giải thích, it ra là một phần hiện tượng mất kinh. Kinh nguyệt trở lại nếu người bệnh lên cơn, mặc dùu trọng lượng cần để phát động hành kinh trở lại có thể tăng đối chất (xấp xỉ 10 phần trăm) so với trọng lượng cần cho sự phát khởi hành kinh nguyên thủy. Những lần hành kinh có phóng noãn có thể được tạo ra ở những người chán ăn tâm thần do điều trị dài ngày bằng HLRH, gọi ra rằng sự giải phóng hormon hoàng sinh dục của tuyến yên bị giảm sút, vì lý do rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Nồng độ prolactin bình thường. Nồng độ estradiol huyết tương thấp, và nồng độ testosterone huyết tương ở mức bình thường của nữ giới. Nồng độ testosterone thấp ở dân tộc CATT.

Hormon tăng trưởng (GH) trong trạng thái cơ bản có thể bình thường hoặc tăng. Tăng GH xuất hiện sau khi tiêm hormon giải phóng thyroxine (TRH), như trong các tình trạng khác có tăng nồng độ GH như bệnh to cúc, tăng urê-máu, và TDDprotein-nồng lượng. Nồng độ yếu tố tăng trưởng I giống insulin (somatomedin C) thấp. Nồng độ cortisol huyết tương cao mặc dùu mức sản xuất bình thường; điều này do giảm chuyển hóa cortisol và kéo dài thời gian

bản hủy trong huyết tương. Các thử nghiệm hủy dexamethason có thể không bình thường. Nồng độ nor-epinephrin trong huyết tương giảm.

Nồng độ thyroxin (T4) có chiều hướng giảm nhẹ nhưng T4 tự do thì bình thường. Nồng độ Triiodothyronine (T3) giảm trong khi T3 đảo ngược ( $rT3$ ) tăng. Các nồng độ cơ bản của hormon kích thích tuyến giáp (TSH) thường là ở mức bình thường, và đáp ứng TSH với TRH nguyên vẹn. Khuyết tật tiền phôi trong chuyển hóa hormon tuyến giáp là giảm hoạt tính của men 5 - deiodinaza có chức năng chuyển T4 thành T3 và chuyển  $rT3$  thành diiodothyronin trong các mô tế bào không phải giáp trạng. Những thay đổi này mang tính đặc thù của tình trạng nhâm đói và các bệnh gây gầy mòn và không mang đặc hiệu với CATT.

Mật độ xương giảm ở phụ nữ CATT. Ngoài ra còn rằng cơ chế là do thiếu hụt estrogen thay vì một dị thường trong chuyển hóa vitamin D.

**Ăn vã đê (AVD),** có nghĩa là "ăn không biết no" chỉ những đợt ăn rất nhiều kiểu như bị ép buộc đi đổi với ý thức là kiểu ăn như vậy là không bình thường, một nỗi sợ là không được tự ngừng ăn và những cảm giác trầm cảm lúc hoàn thành động tác; Những người ăn vã đê có một nỗi lo sợ bệnh hoạn là trở thành béo, trong khi việc ăn uống say sưa có thể xuất hiện trong nhiều typ rối loạn cảm xúc thì có một tỷ lệ cao những người bệnh cho thấy một tiền sử CATT công khai hay kín đáo. Những đợt ăn uống say sưa thường tiếp theo cơn nôn, đồng thời có hay không có kèm uống những lượng lớn thuốc sốt. Thoạt đầu người bệnh tự ghi nhận bằng cách đứt một chiếc bàn chải răng hay các ngón tay vào trong bụng, song tình cờ phần lớn người bệnh học được cách nôn theo phản xạ. Chè chén say sưa nói chung xảy ra hàng ngày trong pha chủ động trong một loạt 40 bệnh nhân, số lần chè chén say sưa trung bình trong một tuần là 12, từ 1 đến 46 lần. Thời gian mỗi bữa chè chén như vậy trung bình là 1,2 giờ song có thể đã kéo dài tới 8 giờ. Lượng thực phẩm ăn vào có thể rất lớn, lên tới 50.000 calo trong một ngày, mặc dù số calo trung bình trong mỗi bữa là chừng 3500. Người bệnh thích các món ăn giàu carbohydrate và thường là ăn nhiều thứ trong bữa ăn. Trong một báo cáo, trình tự ăn số là: kem đá  $\rightarrow$  bánh mì  $\rightarrow$  đường phèn  $\rightarrow$  trái cây  $\rightarrow$  đồ uống ngọt. Danh từ "ăn uống hồn độ" mô tả kiểu ăn như vậy vì lý do hàm lượng đường cao trong chế độ ăn như vậy nên người bệnh thường bị sâu răng.

Các hành vi dị thường khác cũng hay gặp. Giữ bi-

mặt vĩ kiều ăn rồi nôn mang tính đặc trưng đến nỗi gia đình và bạn bè thường không hay biết gì. Ăn gấp là một hành vi phổ biến và thường nhất là ăn gấp thức ăn. Có một tỷ lệ cao nghiên cứu và ma sát. Trầm cảm có chiều hướng nặng hơn ở ACTT tạo ra một nguy cơ cao tự sát. Hành vi hysteria có thể xuất hiện. Các gia đình của người bệnh ăn vã đê có một tỷ lệ rối loạn tình cảm, nghiên rượu và dùng thuốc trái phép cao hơn trong các gia đình người bệnh CATT kinh điển.

Mặc dù có mối liên quan chặt chẽ với CATT thật sự, song vẫn có một số khác biệt được ghi nhận. Trong khi nhiều người bệnh ăn vã đê trông mảnh dẻ, song vẫn không thấy sút cân tối mức gầy còm; nói chung trọng lượng ở trong khoảng 15 % mức bình thường theo các trị số trọng lượng lý tưởng. Trọng lượng giao động là hiện tượng phổ biến, với các chu kỳ sút và tăng cân. Một số người bệnh có trọng lượng hơi tăng. Ngược lại với CATT, chẳng một nửa người bệnh tiếp tục hành kinh và một số đã có thai. Hành kinh tồn tại có thể phản ánh tình trạng không sút cân nghiêm trọng. Hoạt tính tình dục ở người ăn ăn vã đê mạnh hơn ngoài CATT.

Những dấu hiệu thay đổi thể chất với ăn vã đê thường không đáng kể, mặc dù những người sút trọng lượng nhiều hơn có thể biểu hiện một số thay đổi nào đấy gặp ở CATT.

Những dị thường labo hay gặp nhất là hạ kali - máu kèm nhiễm trùng chuyển hóa thủ phát do nôn và uống thuốc sốt. Việc đánh giá hệ nội tiết đã không được thực hiện có hệ thống.

**TIỀN LƯỢNG** Tiển triển của CATT thay đổi. Theo dõi dài hạn thấy chừng 50 phần trăm người bệnh đạt trọng lượng chuẩn, 20% có cải thiện song trọng lượng vẫn ở mức thấp, 20% tiếp tục chân ăn, 5% trở thành béo phì và 6% tử vong. Ngay cả khi có tăng cân thì các dấu hiệu ốm yếu vẫn tồn tại là vì vẫn có những đợt gián cách chè chén say sưa, nôn và uống thuốc sốt trong số hai phần ba số người bệnh. Chết thường do đói dài ngày (chủ yếu loạn nhịp tim) hoặc tự sát. Các dấu hiệu tiền lượng xấu gồm tuổi già, lão khai phát, tình trạng ốm yếu dai dẳng, có tiền sử ăn vã đê hoặc nôn, sút rất nhiều trọng lượng và có trầm cảm nặng.

Tiền lượng ăn vã đê rời khỏi CATT, có thể vì có các rối loạn tâm thần đi kèm nặng hơn. Tự sát xảy ra nhiều gấp hai lần. - Viêm phổi do hút, giãn dạ dày cấp diễn, viêm dạ dày hoặc thực quản và viêm tụy góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong.

**ĐIỀU TRỊ:** Không có điều trị đặc hiệu cho CATT

và ăn vô độ. Nỗi sợ hãi kinh khủng trở thành béo phì đi đôi với một rối loạn trị giá hàm lượng giá quá mức kích thước thân thể mình tạo ra sự chống lại trị liệu một cách quyết liệt. Can thiệp tâm thần học mang lại lợi ích không chủ yếu. Cũng có thể nói như vậy đối với các kỹ thuật làm thay đổi hành vi và với trị liệu nhóm hay trị liệu gia đình. Được một thầy thuốc am hiểu sẵn sỏi hỗ trợ có thể cũng đạt kết quả tốt đẹp như áp dụng tâm lý liệu pháp. Người bệnh phải được thường xuyên giám sát trọng lượng, chế độ ăn và chế độ tập luyện. Nên thiết lập một quan hệ tiếp xúc thoải mái, rõ ràng nghĩa là nếu người bệnh nặng 65 pao và thể trạng lý tưởng được các bảng báo hiểm đời sống xác định là 115 pao, thì nên đặt ra một mục tiêu ở giai đoạn đầu là 95 pao. Mỗi lần thăm, thầy thuốc phải nói cho người bệnh an tâm là "chúng tôi không để cho bạn béo đâu". Phải xem xét với thái độ bình tĩnh và thực tế những nguy cơ của đói dài ngày, chết đói ngột đi đôi với việc nhấn mạnh như "công việc của tôi là giúp bạn chữa bệnh này để bạn có thể có một cuộc sống bình thường như mong đợi và cũng được hạnh phúc". Người thầy thuốc không được để xem như một kẻ thù hay một người đại diện cho người thân mà là một người cố vấn và một người bạn chung sức trong cuộc đấu tranh này. Cũng nên có cách tiếp cận tương tự đối với người bệnh ăn vô độ - Ngay cả khi chịu kỳ vọng vào - nôn ra không thể ngừng được, thì cũng có thể thực hiện được mục tiêu khiêm tốn hơn là hạn chế lượng thực phẩm ăn vào (để giảm thiểu nguy cơ bị phải thức ăn hay vỗ dạ dày) và làm giảm tần suất các biến cố. Vì lý do trầm cảm và hành vi chống đối xã hội thường gặp nhiều hơn ở người ăn vô độ nên thường cần tới điều trị tâm thần.

Các thuốc như phenytoin và cyproheptadin đều vô hiệu trong các chứng bệnh này. Hiện nay người ta thường dùng các thuốc chống trầm cảm trong cả CATT lẫn ăn vô độ. Imipramin và phenelzin có thể được ưu dùng nhất. Nếu cung cấp kali cho những người bệnh nôn. Thường xuyên cho nhập viện có thể là một biện pháp cứu sống người bệnh CATT nặng. Có thể xảy ra tử vong nếu sút cân quá 35% so với chuẩn, đặc biệt nếu sút cân nhanh. Hạ kali-máu, giảm huyết áp và tăng urê-máu trước thận do tiền liệt thể tích là những chỉ định khác cho nhập viện. Nếu người bệnh từ chối không chịu ăn thì cần dùng ống thông mũi dạ dày, song tốt hơn là nếu thuyết phục người bệnh ăn, lúc đầu cần giám sát từng bữa, lý tưởng là do một nhân viên thực hiện trong khi nằm viện, không bao giờ được để người bệnh ăn

một mình. Ít khi có chỉ định nuôi bằng đường tĩnh mạch. Huấn luyện về dinh dưỡng, liệu pháp nghề nghiệp, trị liệu gia đình và liệu pháp cá nhân phải được bao gồm trong điều trị. Cần nhấn mạnh nhiều lần sự "an toàn" trong ăn uống và bảo đảm là sự không bị béo phì. Một số chuyên gia cảm thấy rằng cho nhập viện ngay từ đầu những người chán ăn nặng là có lợi song quan niệm này chưa được nhất trí. Chỉ cho những người ăn vô độ nhập viện vì có biến chứng (như hít phải thức ăn). Điều trị người bệnh chán ăn - ăn vô độ là một việc lâu dài, nhiều thất bại nên cần có tinh thần kiên trì về phía người bệnh, gia đình và thầy thuốc.

## 74. ĐIỀU TRỊ BẰNG CHẾ ĐỘ ĂN

Những thay đổi chế độ ăn được chỉ định trong nhiều tình huống lâm sàng

(1) Bệnh sinh của một số bệnh nhân chịu ảnh hưởng của những yếu tố trong chế độ ăn dài ngày: natri trong cao huyết áp, calci trong bệnh nhuyễn xương, và calo trong béo phì là những ví dụ về các tình huống như vậy.

(2) Giai đoạn triệu chứng của các rối loạn khác có thể được cải thiện hay tối thiểu do các hợp phần trong chế độ ăn; chẳng hạn natri trong suy tim protein trong tăng urê-máu, và gluten trong bệnh ỉ chảy mồ.

(3) TDDPNL, hậu quả của nhiều bệnh bán cấp hay mạn tính thường có thể ngăn ngừa hay sửa chữa được bằng các kỹ thuật mới hỗ trợ dinh dưỡng.

(4) Liệu pháp dùng thuốc có thể làm thay đổi nhu cầu đối với một số chất dinh dưỡng; chẳng hạn các chất chống co giật hydantoin làm giảm nồng độ acid folic trong huyết thanh. Ngược lại, một số thực phẩm có thể ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc; chẳng hạn các thức ăn chứa calci có thể làm giảm hấp thu tetracycline.

Vì những lý do này, một chế độ ăn có kiểm soát có thể là một phương diện cốt lõi của một kế hoạch điều trị giai đoạn thích hợp của sự điều hòa có thể là nhất thời hoặc vĩnh viễn. Trong một số trường hợp, thành phần vật lý và thậm chí cả con đường nutri-dưỡng nữa có thể cũng cần được thay đổi, có kèm làm giảm bớt chút ít hay không giảm bớt theo ý muốn thành phần các chất dinh dưỡng thiết yếu hay không thiết yếu. Trong các trường hợp khác, có

Bảng 74-1 Thành phần dinh dưỡng của 4 nhóm thực phẩm đối chiếu với các nhu cầu dinh dưỡng

Thực phẩm	Sulfur khuyếnh tăng tinh trắng	Protein khuyếnh tăng tinh trắng	Chất béo khuyếnh tăng tinh trắng	Carbohydrate khuyếnh tăng tinh trắng	Vitamin A, mgRE	Vitamin E, mgRTE	Acid amin, mg	Folate, µg	Vitamin B6, mg	Vitamin B12, µg	Calci, mg	Magnesi, mg	Silic, mg	Kẽm, mg	Natri, mg	Kali, mg	Sodium, g	
<b>NHÓM SỮA</b>																		
Chất béo thấp %	2 chén	288	20	10	29	17	0,9	5	0,2	1,0	0,5	0,19	1,9	5	1,6	698	547	62
<b>NHÓM THỊT</b>																		
Trứng	1	70	6	5	0	156	0,23	0	0,1	0,1	0,1	0,05	1,0	3	0,8	24	90	6
Thịt cá, gáy, thịt	40000 **	285	31	18	0	26	0,26	0	0,3	0,2	0,3	0,59	1,6	9	0,8	14	274	33
<b>NHÓM RAU - QUẦY</b>																		
Lá xanh và rong biển	141/3 chén	12	1	0	2	254	0,47	20	0	0,1	0,3	0,08	0	22	0,1	34	22	13
Các rau khác	141/3 chén	19	1	0	4	35	0,06	7	0	0	0,4	0,05	0	14	0,1	19	22	13
Khoai tây	1/3 dia	113	3	0	26	0	0,05	24	0,1	0	0,2	0,21	0	9	0,3	11	79	14
Quả cam quýt	1 trái	44	0	10	19	12	0,04	44	0,1	0	0,3	0,03	0	3	0,2	19	17	11
Quả khác	1/3 usl	92	1	0	22	30	0,22	5	0	0	0,4	0,10	0	5	0,2	10	16	13
<b>NHÓM BÁNH MÌ - NGŨ CỐC</b>																		
Ngũ cốc có thêm hạt																		
Điếc hạt hoặc hạt																		
Bánh mì có thêm hạt																		
Điếc hạt hoặc hạt																		
Muesli tăng đường 4 thời giờ																		
TỔNG CỘNG	1300	75	62	161	716	120	105	1,9	1,5	14,6	1,42	4,5	102	4,7	914	1280	224	10,2
<b>KIỂU PHẢN KHUYẾN NGHỊ *</b>																		
Phu nữ (23-50 tuổi)	2000	44	800	12	60	1,0	1,2	13	2,0	3,0	400	4,7**	800	300	18	15	1100	1875
Dân đông (23-50 tuổi)	2700	56	1000	15	60	1,4	1,6	18	2,2	3,0	400	4,7**	800	350	10	15	3300**	5625**

\* Chỉ định được xem là thành phần dinh dưỡng trung bình của một nhóm thực phẩm  
 \*\* đếm riêng lượng đạm, đường 28,348g-ND.

thể cần kiểm soát một chất dinh dưỡng đặc hiệu nào đó. Người thày thuốc muốn điều hòa một chất dinh dưỡng đặc hiệu nào đó mà không làm thiếu hay thừa các chất dinh dưỡng khác và không làm mất vị ngọt thì cần hiểu thành phần dinh dưỡng của các thực phẩm thông thường.

#### PHẦN BỐ CÁC CHẤT DINH DƯỠNG TRONG CÁC NHÓM THỰC PHẨM

Vì lý do các chất dinh dưỡng không được phân bố đồng đều nên phải ăn nhiều loại thực phẩm mới đạt được dinh dưỡng thỏa đáng; chế độ ăn trung bình chứa gần 200 món thực phẩm khác nhau. Chẳng hạn, các suất ăn đẳng nhiệt lượng từ thịt và trái cây có các thành phần dinh dưỡng hoàn toàn khác nhau.

Vì tính phức tạp như vậy, nên người ta đã xếp các thực phẩm thành từng nhóm có thành phần dinh dưỡng tương tự. Các sản phẩm bơ-sữa, thịt-rau, rau-quả, và bánh mì-nhà cỏc là bốn nhóm thường được sử dụng (bảng 74-1). Con số các suất ăn khuyến nghị từ các nhóm này đáp ứng các nhu cầu cho khoảng ba phần tư các chất dinh dưỡng thiết yếu.

Bảng 74-2. Những thực phẩm chứa một số chất dinh dưỡng với số lượng lớn \*

#### NATRI

Muối, nước xốt cà chua, mứt tạt  
Nước tương, nước mắm  
Nước canh thịt  
Thịt, cá súp hoặc chế biến  
sẵn bán trên thị trường  
Các thực phẩm đóng hộp (từ quả)

Cần chọn lựa thêm các thực phẩm để bổ sung các nhu cầu về năng lượng và một số các vitamin và muối khoáng. Người ta thường kiểm soát (hoặc tăng hoặc giảm) lượng IIFY vào một thành phần thực phẩm hay chất dinh dưỡng nào đó chẳng hạn như natri, kali lactoza hoặc oxalat. Vì mục đích này người ta đã tập hợp thành các bảng liệt kê các thực phẩm là những nguồn dinh dưỡng phong phú nhất (bảng 74-2). Ngoài ra, để giúp vào điều trị dài thời gian, một hệ phân nhóm các thực phẩm thay thế (bảng 74-3) đã được thiết kế cho bốn nhóm thực phẩm kể trên. Hệ này giúp thay thế dễ dàng một thực phẩm này hay một thực phẩm khác trong cùng một nhóm và giúp cho việc thiết kế một chế độ ăn được linh hoạt và phong phú.

Để đạt cả mục tiêu điều trị, các nhóm thực phẩm hoặc các thực phẩm đặc hiệu có thể bị hạn chế hay được gia tăng. Tuy vậy, việc điều chỉnh như vậy có thể dẫn đến thiếu hoặc thừa các chất dinh dưỡng khác hiện diện với nồng độ cao trong các thực phẩm này đã bị lấy đi, hoặc thêm vào chế độ ăn.

Bảng 74-2. Những thực phẩm chứa một số chất dinh dưỡng với số lượng lớn \*

Pho mát, nước sữa Quả hạch muối, bơ cacao Bột mì, bánh nướng Bánh quy giòn có muối, khoai tây rán, ngũ cốc Đá xay, oliu Thức ăn kẹo, kẹo, kẹo Dừa ngô cốc chín ăn liền.
---

#### KALI

Sữa  
Thịt, cá, gà thịt  
Quả: mít, lê, chuối, dưa leo  
chùi là, dưa ngọt, cam, mận, nho

Rau: súp, măng, lá cù  
củ đường, bột đậu, nấm,  
khoai tây, rau bina,  
khoai lang, cà chua, dưa leo.

Rau bina  
Cây đại hoàng  
Lá bồ công anh

Quả hạnh, nhân dừa lợn hột  
Sô cô la, bột cacao  
Chè

#### LACTOZA

Sữa, các chế phẩm sữa  
Pho mát  
Bánh mì và các hỗn hợp  
tráng miệng bám sẵn  
Kem và bánh mì kẹp thịt bán sẵn  
Xúp có kem và khử nước  
Rau có kem, bánh mì và bơ

Sô cô la sữa, kẹo nhai  
Một số thức ăn thay thế đường  
Các thực phẩm có:  
sữa, sữa đặc, sữa bột,  
sữa đông, nước sữa,  
nước sữa đặc, nước sữa  
khử khoáng, lactoza

\* Trích từ *Handbook of Chemical Dietetics and Rudman et al.*

Bảng 74-3. Bảng liệt kê sự thay đổi trong chế độ ăn của bệnh đái tháo đường

Sản phẩm	Suất ăn	Cacbo-hydrat g	prote-in g	chất béo g
Sữa, sữa				
hỗn hợp	8 sô cô	12	8	0
Thịt	1 sô cô			
nạc		0	7	3
sần		0	7	5
mỡ		0	7	8
Bánh mì				
Ngũ cốc	1 khoanh hoặc			
	1 bát	15	2	0
Rau	1/2 bát	5	2	0
Quả		10	0	0
Chất béo	1 thìa	0	0	5

#### THAY ĐỔI CHẾ ĐỘ ĂN

**Chế độ đặc lỏng** Độ đặc lỏng của chế độ ăn có thể thay đổi từ đặc sang nghiêm nhặt tới lỏng. Chế độ ăn mềm là một chế độ ăn chung như chế biến thực phẩm để nuốt được dễ hơn. Thịt, chả, banh, có thể nghiêm nhặt. Thực ăn nghiêm nhặt có nghĩa là một chế độ ăn tổng quát đây đủ chất dinh dưỡng đã chế biến thành một thực ăn đồng chất dành cho những người bệnh rung hưng tăng hoặc cho những người khó nuốt thức ăn rắn. Chế độ ăn hoài sinh lỏng chỉ chứa các chất lỏng hoặc các thực phẩm biến thành lỏng ở nhiệt độ phòng và thường được dùng như một bước trong việc cho ăn trở lại đối với những người bệnh đã phải nhịn ăn một thời gian và những người đang hồi phục sau khi giải phẫu miệng hoặc mặt. Tuy vậy, cho ăn lỏng dài ngày không thích hợp với lý do nó có thể chứa nhiều lactose và cholesterol mà không đủ sắt, acid folic và các vitamin B. Thực ăn lỏng trong có nghĩa là các chất lỏng hay các thực ăn đồng chất trong. Vì lý do không có bã là chất xơ, nên chế độ ăn này được dùng để chuẩn bị tiến hành các kỹ thuật chẩn đoán hay giải phẫu đường ruột và được dùng như một bước khởi đầu trong tiến trình từ không ăn gì đến chất đặc. Chế độ ăn lỏng trong cung cấp nước, natri,

kali và số lượng nhỏ carbohydrate; do vậy nó thường được dùng trong ít ngày. Nếu phải dùng chế độ ăn này dài ngày thì phải cho thêm chế độ ăn ít bã qua đường miếng. Các công thức ăn lỏng có đầy đủ các chất dinh dưỡng và cung cấp dinh dưỡng thỏa đáng trên một cơ sở dài hạn hoặc như một thức ăn bổ sung cho thức ăn rắn hoặc dưới hình thức ăn hỗ trợ đưa qua ống thông dạ dày.

**Thành phần bã hoặc xơ** Thành phần bã hoặc xơ có thể được bổ sung hoặc giảm bớt. Chế độ ăn nhiều chất xơ có nghĩa là thức ăn bằng rau củ không tiêu hóa hết. Chất bã là các chất rắn trong phân được tạo thành từ thức ăn và các sản phẩm chuyển hóa không được tiêu hóa và không được hấp thu và vi khuẩn. Trong ruột bình thường, chế độ ăn có chất xơ là nguồn gốc chủ yếu của chất bã trong phân.

Chế độ ăn ít xơ, ít bã chứa các thực phẩm có rất ít xơ và mỏ liên kết. Nó được dùng để giảm bớt lượng bài xuất phân và ngăn ngừa việc thành hình một cục phân làm tắc nghẽn ở những người lồng ruột bị hẹp hoặc người bệnh mò thông ruột non. Chế độ ăn này cũng có lợi cho những người đang ở pha cấp diễn của bệnh viêm túi thừa, viêm loét đại tràng, hoặc viêm một nhiễm khuẩn. Các thực phẩm ít xơ, nhiều bã (sữa - nước quả mận ép) cũng có thể bị hạn chế.

Chế độ ăn nhiều xơ có nghĩa là một chế độ ăn tăng chất xơ do trái cây, rau, và hạt. Xơ là một thủ thuốc xô tự nhiên. Nó có ích để (1) làm tăng thể tích bã tối đa được ruột già (2) tăng tính chuyển động dạ dày - ruột, (3) giảm áp lực bên trong lồng đại tràng, và (4) giảm nhu cầu insulin ở một số người bệnh đái tháo đường bằng cách làm chậm hấp thu đường dinh. Người bệnh viêm túi thừa mạn tính hoặc có hội chứng ruột kích thích có thể theo một chế độ ăn tăng dinh chất xơ. Tăng dinh chất xơ bằng một chế độ ăn bão hòa tốt hơn một chế độ ăn chỉ có cảm không thời, nó làm cản trở hấp thu calci kiềm và sắt. Người ta có gợi ý rằng người nào có ăn nhiều xơ có thể được bảo vệ phần nào khỏi mắc ung thư trực tràng - ruột kết bởi vì phân bài xuất nhanh hơn hoặc giảm sản xuất các chất sinh ung thư được các vi khuẩn trong đại tràng tạo ra từ các acid mặt.

**Lợi bã thực phẩm** Một số thực phẩm có thể bị loại bỏ vì lý do chúng kích thích người bệnh hoặc làm cản trở một số thử nghiệm chẩn đoán.

**Chế độ ăn ngọt dù trước đây chỉ việc dùng nhiều**

sữa và bột chất xơ; các thực phẩm có nhiều gia vị, các đồ gia vị và cafein. Lý lẽ để tránh kích thích hóa học và cơ học đã không được các công trình nghiên cứu y học hỗ trợ. Do vậy, chế độ ăn ngọt dù đã được định nghĩa lại để chỉ loại trừ những món ăn nào được biết là gây ra: (1) kích thích dạ dày - ót hoặc hật tiêu, cà phê đã khử cafein, chè, cacao, đồ uống lạnh, và rau, hoặc (2) giảm áp lực cơ vòng phần dưới thực quản - cà chua, nước ép cam quýt, sôcôla, cà phê đã khử cafein, bạc hà cay và các thực phẩm có quá nhiều chất béo. Những người có bệnh loét dạ dày hoặc tá tràng hoặc có luồng trào ngược thực quản nên theo chế độ ăn này và nên ăn nhiều bữa nhỏ.

Các chế độ ăn loại trừ có ích trong việc nhận biết những thực phẩm kích thích gây dị ứng. Sữa, trứng, hải sản, quả hạch đậu, sôcôla, cam và cà chua, những thức ăn gây kích thích thường gấp nhất, được loại trừ khỏi chế độ ăn trong vài tuần. Nếu các triệu chứng biến mất, các thực phẩm lại được cho thêm chỉ một mình từng khoảng thời gian cho đến khi xác định được tác dụng có hại của thức ăn. Phải xem xét các chế độ ăn nhằm kiểm soát dị ứng thức ăn đã đảm bảo dinh dưỡng thỏa đáng chưa.

Một chế độ ăn hạn chế serotonin và acid 5-hydroxy indoleacetic acid loại trừ các thực phẩm khả dĩ gây chấn đoán dương tính giả các dạng carcinomatous tinh (xem chương 299). Phải loại trừ chuối, cây mì dề, cà chua, quả mận, lê thu, dưa và quả óc chó 24 giờ trước khi gom nước tiểu làm các thử nghiệm đó.

#### Hạn chế hoặc bổ sung thực phẩm

THAY ĐỔI KHẨU PHẦN PROTEIN Các chế độ ăn có thay đổi khẩu phần protein bao gồm: chế độ ăn ít và nhiều protein, chế độ ăn giàu acid amin, lít pirin, không có tyramin và không có gluten.

Chế độ ăn ít protein làm giảm lượng lỏy trung bình từ 80 đến 100g xuống còn 0 đến 60 g trong ngày, bằng cách giảm các món ăn giàu protein như thịt, trứng, sữa và rau. Các triệu chứng tích lũy nitơ (như trong bệnh não do gan, thiểu năng thận, và các khuyết tật di truyền học trong tổng hợp urê) đáp ứng thuận lợi với việc hạn chế như vậy. Việc lựa chọn các protein có giá trị sinh học cao sẽ giảm thiểu cân bằng ni tơ âm tính, song nếu áp dụng dài ngày một chế độ ăn hạn chế nghèo có thể dẫn tới thiếu dinh dưỡng protein và các thiếu hụt dinh dưỡng khác.

Mục tiêu nguyên thủy của việc điều trị người bệnh tăng urê-máu bằng chế độ ăn hạn chế protein là giảm thiểu urê-máu và giảm nhiễm toàn chuyển hóa. Lúc đó, có báo cáo nói rằng ở những người bệnh được điều trị như vậy, việc mất chức năng thận cận thận (residual renal function) thấp hơn so với những người bệnh tăng urê-máu được ăn tự do. Brenner đề nghị rằng việc tiêu thụ lâu dài chế độ ăn thừa protein làm già tăng lưu lượng máu tối thận và mức lọc cầu thận và hiệu quả là tăng huyết áp trong thận và xơ cầu thận tuần hoàn. Giờ đây, các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành đánh giá giả thuyết cho rằng giảm lượng protein ăn vào tối mức tối thiểu hòa hợp với cân bằng nitơ sẽ làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn tính.

Những người mắc bệnh gan hoặc thận mạn tính hoặc mắc một số rối chuyển hóa nier bẩm sinh, mà được điều trị bằng chế độ ăn ít protein phải được giám sát các biểu hiện thiếu hụt protein như được mô tả ở chương 72. Ảnh hưởng của các chế độ ăn này có thể được xác định dựa vào thành phần urê nước tiểu 24h.

Chế độ ăn giàu protein, 100 đến 120 g, có thể dùng cho những người gây còm hoặc chuyển hóa quá tăng. Nói chung các chế độ ăn giàu protein cũng có lượng già tăng các chất dinh dưỡng khác và có một thành phần năng lượng cao hơn. Nếu năng lượng lỏy vào được thỏa đáng thì cân bằng nitơ có những người khỏe mạnh không tăng, bằng cách già tăng lượng protein lỏy vào, trên mức khẩu phần được khuyến nghị. Tuy vậy, có hai tình huống thường gặp trong đó một tỷ số cao giảm protein và calo cải thiện được cân đối bằng ni tơ: người bệnh "bị stress" (nhiễm trùng, chấn thương, viêm hoặc sốt) và người bệnh đói protein. Ngoài ra, chế độ ăn giàu protein còn kích thích điều hòa không khí, một hiệu quả có thể được sử dụng để giúp người bệnh thoát khỏi tình trạng lè thuộc thông khí (ngừng thở máy - ND).

Chế độ ăn giàu bởi acid amin đói khi cần cho điều trị các rối loạn tích lũy nitơ. Các hỗn hợp acid amin tổng hợp làm giảm tích lũy thừa các acid amin trong huyết tương và có chiều hướng đưa thành phần acid amin trong huyết tương trở lại bình thường, đôi khi đồng thời có cải thiện lâm sàng. Tuy vậy, vẫn phải giám sát định kỳ mức thỏa đáng của protein. Các ví dụ về các chế độ ăn như vậy gồm các hỗn hợp acid amin thiết yếu trong tăng urê-máu, tỷ số giảm đi giữa các acid amin mạch thẳng với acid

amin có vòng thơm trong điều trị hòn mề gan và đáp ứng dị ứng với phản ứng và nhiều loại hòn hợp giảm acid amin trong các bệnh sau làm chuyển hóa nitro do di truyền.

*Chế độ ăn nghèo purin* chứa lượng tiêu chuẩn acid uric bị giảm thiểu như một biện pháp điều trị bổ sung trong bệnh gút và sỏi acid uric. Phải loại trừ khỏi chế độ ăn: lá lách, cá trống, cá nục, tôm, cá thu, gan, quả cật nước thử ép và rau khô.

*Chế độ ăn không có tyramin, dopamin* loại trừ các thức ăn chứa tyramin hoặc dopamin hoặc đã lên men hoặc các thực phẩm dễ lâu chứa các vi khuẩn có khả năng tạo ra các amin. Pho mát và thịt dễ nấu, các sản phẩm chứa nấm mốc, các đồ uống có cồn và chuối phải bị loại bỏ. Chế độ ăn này ngăn ngừa các cơn tăng huyết áp qua vai trò trung gian là amin ở những người bệnh đang dùng các chất ức chế men monoamin oxidaza và có lợi trong việc ngăn ngừa gia tăng giả tạo bài xuất catecholamin trong nước tiểu trong khi tiến hành thử nghiệm những người nghi có u tế bào utr crôm.

*Chế độ ăn không có gluten* loại trừ mì, mạch đan, yến mạch, lúa mạch và các chế phẩm của chúng có chứa gluten. Chế độ ăn này giúp không chế được triệu chứng của các bệnh đường ruột do gluten gây ra.

**THAY ĐỔI CACBOHYDRAT** Các chế độ ăn có thay đổi khẩu phần ăn carbohydrate hạn chế carbohydrate, disaccharid hoặc monosaccharid toàn phần.

*Chế độ ăn nghèo carbohydrate* mỗi phần làm giảm lượng carbohydrate thông thường là 50 % tổng số calo xuống còn 20 tới 30 %. Một khẩu phần dưới 70 g trong một ngày sẽ làm phát sinh các thể keton và giúp ích trong một số hình thái động kinh trẻ em. Hội chứng "thảo nhanh" sau cắt đoạn dạ dày cũng có thể đáp ứng tốt với một chế độ ăn hạn chế khẩu phần các chất có hoạt tính thẩm thấu. Do vậy, người ta khuyên nên chỉ một chế độ ăn chứa 140g carbohydrate hoặc ít hơn đồng thời hạn chế các mono - và disaccharid thành nhiều bữa nhỏ.

Các chế độ ăn giàu carbohydrate làm tăng sản xuất CO<sub>2</sub>, một hậu quả có thể gây hô hấp nguy kịch hoặc suy hô hấp ở những người bệnh chức năng phổi yếu đã suy giảm, hoặc làm trở ngại việc ngừng thở máy. Một chế độ ăn giàu chất béo và ít calo được dùng để làm giảm sản xuất CO<sub>2</sub>.

Các chế độ ăn hạn chế lactosa hoặc sucraza làm giảm thành phần lactosa của chế độ ăn từ 25 đến 30g xuống còn 0 đến 10g trong ngày tùy thuộc mức nghiêm trọng của thiếu hụt men lactaza (bảng 74-2); sucraza giảm đi còn 5 tới 15 g trong ngày ở những người có thiếu hụt men sucraza - isomaltazia. Hạn chế lactosa cần loại trừ sữa và các sản phẩm bơ sữa, nguồn calci trước tiên của chế độ ăn, và do vậy phải bổ sung calci nếu thực hiện chế độ ăn này dài hạn.

*Chế độ ăn không có galactosa* loại trừ tất cả các nguồn galactosa (và do vậy cả lactosa) trong điều trị những người mắc bệnh galactosa - máu (xem chương 34).

*Chế độ ăn 300g carbohydrate* đã được khuyến cáo dùng trong khoảng 3 ngày trước khi làm thử nghiệm dung nạp glucose. Tuy vậy, một chế độ ăn ít nhất 150 g carbohydrate vẫn tối thiểu quả thử nghiệm đáng tin cậy. Những người đang theo chế độ ăn giảm calo hay giảm carbohydrate 3 ngày trước khi làm thử nghiệm.

**THAY ĐỔI CHẤT BÉO** Các chế độ thay đổi chất béo có thể là bỏ hoàn toàn chất béo, hoặc cả hai và có thể được bổ sung bằng các triglycerid chuỗi trung bình. Các chế độ ăn này được dùng để điều trị nhiều loại tăng lipid-máu (xem chương 315) hoặc kém hấp thụ.

Một chế độ ăn điển hình là chất béo, là cholesterol điều trị các tình trạng tăng lipid-máu cũng cấp 30 đến 35 phần trăm số calo bằng chất béo, thành phần chất này phải giảm đi để cung cấp nhiều chất béo không no và ít chất béo no hơn và dưới 300 mg cholesterol mỗi ngày. Một số typ tăng lipid-máu cũng đòi hỏi hạn chế carbohydrate và calo. Muốn tăng tỷ số acid béo không bão hòa acid béo bão hòa phải giảm khẩu phần có thịt bò, lợn, cừu, pho mát và lòng đỏ trứng và tăng thêm thịt gà, gà tây, thịt bê và cá. Dùng sữa hột kem thay vì sữa toàn phần, và margarin làm bằng dầu thực vật không no thay thế bơ. Muốn giảm cholesterol xuống còn 300mg trong ngày hoặc ít hơn thì hạn chế ăn lòng đỏ trứng chỉ còn ba quả trong một tuần cũng như giảm nguồn mỡ động vật. Thay đổi tập quán ăn như vậy đòi hỏi phải cung cấp dài hạn.

Nếu là người bệnh kém hấp thu mỡ, tăng đường - chấp máu hoặc cổ trường đường chấp, thì phải hạn chế các triglycerid chuỗi dài xuống còn 20 đến 50g trong ngày (10 đến 25 % calo toàn phần). Nếu hạn

chế nghiêm ngặt ăn chất béo thì phải cho thêm các triglycerid chuỗi trung gian được hấp thu mà không phụ thuộc các acid béo chuỗi dài đồng cung ứng đủ năng lượng. Để đánh giá tình trạng kém hấp thu chất béo, phải cho một chế độ ăn 100g chất béo và lity phân trong ba ngày. Phải lượng giá lượng chất béo thực sự lấy vào để xác định mức độ hấp thu.

**THAY ĐỔI NĂNG LƯỢNG** Các chế độ thay đổi năng lượng được chỉ định để làm giảm trọng lượng, làm tăng cân hoặc duy trì trọng lượng. Được sử dụng chế độ ăn này là các trường hợp béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng lipid-máu, suy mòn và các trạng thái tăng chuyển hóa do chấn thương, nhiễm trùng và болезнь.

Các chế độ ăn ít calo thường cung cấp 800 đến 1200 Kcal cho phụ nữ và 1000 đến 1500 Kcal cho nam giới. Mặc dù một chế độ ăn làm giảm trọng lượng được thiết kế là để bao gồm việc lựa chọn từ bốn nhóm thức ăn, song nó có thể không đủ đáp ứng tất cả các khẩu phần ăn được khuyến nghị hàng ngày nếu thành phần calo hết sức hạn chế; do vậy cần bổ sung thêm vitamin và muối khoáng.

Các chế độ ăn nhiều calo (2800 đến 4000 Kcal trong ngày) thường được thiết kế để cung ứng cho tiêu phì năng lượng cơ bản đã uốn tính của mỗi người cộng thêm 100 đến 200 % để bù lại hoặc do chuyển hóa quá mức. Nếu người bệnh không có khả năng tiêu thụ lượng calo theo nhu cầu dưới dạng thức ăn rắn thì có thể bổ sung thức ăn lỏng ngoài bữa ăn. Các chế độ ăn riêng cho người đái tháo đường là yêu cầu cơ bản cho việc điều trị người đái tháo đường nhằm các mục tiêu chính là hạn chế ăn sucroza và glucose tự do mà vẫn đảm bảo thể trọng lý tưởng (xem chương 317 và 327). Các yêu cầu năng lượng là căn cứ trên mức tiêu phì năng lượng cơ bản (xem chương 70) cộng một khẩu phần bổ sung là 25, 50 hoặc 75 % cho các mức hoạt động tương ứng: tĩnh tại, vừa phải hay căng thẳng. Sự phân bổ calo ăn vào được khuyến nghị là 50 đến 60 % từ carbohydrate 12 đến 20 % từ protein và 30 đến 35 % từ chất béo. Ba bữa trong ngày thường là thích hợp cho người béo phì, người đái tháo đường không lệ thuộc insulin. Typ insulin được chỉ định và thời điểm dùng insulin quyết định các kiểu bữa ăn trong bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin. Thông thường thì một trong ba bữa chính cung ứng ba phần muối và bữa quả sáng cung ứng một phần muối khẩu phần carbohydrate và calo trong ngày.

Những người bệnh đang dùng insulin tác dụng trung gian như insulin NPH chẳng hạn có thể cần một bữa ăn nhẹ giữa buổi chiều để tránh hạ đường huyết trong giai đoạn hoạt tính cao điểm của insulin.

**THAY ĐỔI DIỆN GIẢI VÀ MUỐI KHOÁNG** Các chế độ ăn có thay đổi diện giải và muối khoáng gồm các chế độ ăn giảm natri, giảm hoặc tăng kali, giảm hoặc tăng calci và giảm phospho.

**Chế độ ăn giảm natri** làm giảm mức tiêu thụ natri hàng ngày trung bình từ 4g (176 meq, 10g NaCl) xuống còn 0,5 đến 2g (22 đến 88 meq, tức là 1,3 đến 5g NaCl). Người bệnh thường chịu đựng kém nếu lượng natri ăn hàng ngày hạn chế dưới 2g. Chế độ ăn 2g natri yêu cầu loại trừ các thức ăn được liệt kê trong bảng 74-2 và yêu cầu không chế biến dùng (sữa, bánh mì và ngũ cốc mặn và margarin mặn nhưng không yêu cầu phải dùng sữa, bánh mì và margarin nhạt là những thức ăn đặc biệt và giảm vị ngọt). Người bệnh phải dài đằng có thể cần hạn chế natri còn 1g hoặc thậm chí 0,5g mỗi ngày.

**Chế độ ăn giảm kali** làm giảm lượng kali ăn hàng ngày trung bình từ 6g (153 meq) xuống còn 2g (51 meq) cho người bệnh tăng kali - máu. Chế độ ăn tăng kali cung cấp lượng kali quá 5,8g (150 meq) và có thể được chỉ định khi dùng thuốc lợi tiểu làm tiêu kiệt kali (bảng 74-2).

Các chế độ ăn giảm calci hạn chế lượng canxi ăn hàng ngày trung bình từ 800 mg xuống còn 200 đến 400 mg và được dùng để điều trị tăng calci-máu và một số typ sỏi thận. Những hậu quả dài hạn của chế độ ăn ít calci đối với xương thì chưa rõ. Chế độ ăn tăng calci là chế độ ăn 1000mg calci một ngày được dùng để lượng giá tăng calci - niệu và chế độ 1500mg calci dành cho bị loãng xương sau mãn kinh.

Một chế độ ăn ít phospho - 700 tối 800 mg mỗi ngày được chỉ định để ngăn ngừa tăng phospho - máu và tăng chế tiết hormone cận giáp thù phát thù phát trong bệnh thận. Một chế độ ăn giảm oxalat được chỉ định để loại trừ các nguồn ngoại sinh của oxalat mạn tính và có lợi trong bệnh tăng oxal-niệu và bệnh sỏi thận oxalat calci.

**Thay đổi đường ăn** Đường ăn có thể được thay đổi từ đường miệng tối đường qua ống thông. Những tiến bộ kỹ thuật trong việc sử dụng các ống thông mũi - da dày, các công thức và các máy bơm nhỏ giọt đã cải thiện hiệu quả và sự an toàn của các ống thông nuôi dưỡng. Đường ruột có ba ưu điểm so

với đường tĩnh mạch: (1) nó duy trì tính toàn vẹn của niêm mạc tiêu hóa và các chất dinh dưỡng được xử lý theo một cung cách hợp lý hơn, (2) nó gây ít biến chứng chuyển hóa và kỹ thuật, và (3) nó có thể ít tổn thương hơn so với đường tĩnh mạch.

Do vậy, các nhà làm sàng cần cù xét cách cho ăn bằng ống thông đường tiêu hóa trước khi dùng đến cách nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa (xem chương 75).

**CHỌN BỆNH NHÂN** Ăn đường miệng có thể không hợp lý vì lý do biếng ăn hoặc tắc cơ học, mất đi nhiều hơn các chất dinh dưỡng hoặc tăng chuyển hóa quá mức. Các bệnh gây suy mòn mà việc nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa có thể là hữu ích gồm các tai biến mạch máu não, ung thư đầu và cổ chân ăn tẩm thận, sangu chấn và bong. Chóng chỉ định cho ăn bằng ống thông gồm các trường hợp non daiձ, chảy máu phun trên dạ dày ruột và tắc ruột. Bệnh là chảy mồ là một bệnh gây tàn tật song có thể khắc phục được bằng cách dùng các công thức dinh dưỡng "cơ bản" được xác định về mặt hóa học hoặc đồng thời dùng các thuốc chống ia chảy.

**CÁCH ĐẶT ỐNG THÔNG** - nhiều cách đặt ống thông đường tiêu hóa đã được sử dụng: mũi - dạ dày, mũi - tá tràng, mũi - hồng tràng, mở thông dạ dày, mở thông hồng tràng, hoặc đặt một ống nuôi dưỡng theo đường mở thông dạ dày thực hiện bằng kỹ thuật nội soi di qua da. Vì ba biện pháp sau đòi hỏi phải tiến hành phẫu thuật hoặc nội soi nên con đường mũi - dạ dày hoặc mũi - tá tràng thường được chọn ưu tiên. Các ống bằng chất dẻo trắng silicon có lỗ khoan nhỏ hoặc ống thông bằng polyurethan đã giảm thiểu các biến chứng viêm mũi họng, viêm mũi, viêm tai giữa, viêm tuyến mang tai và hậu quả chít hẹp. Việc đặt và duy trì đúng lỗ được thuận lợi nhờ một dây thắt dò và một đầu nangen có thủy ngân. Một ống thông được tuân dung cách có thể để lưu hàng tháng.

Người bệnh cần nuôi bằng ống thông lâu dài thì nên được mở thông dạ dày: tránh được các vấn đề thẩm mỹ do việc đặt ống thông mũi - dạ dày và cũng không cần tới các công thức đặt tiễn là vì dùng ống thông có lỗ khoan lớn có thể nhồi được nhiều thức ăn.

Nên nuôι qua ống thông hồng tràng nếu tắc hoặc có lỗ rõ gần hông tràng. Ưu điểm của thủ thuật mở thông hồng tràng là giảm được nguy cơ hít phải

lương trào ngược dạ dày.

**CHỌN PHƯƠNG PHÁP NƯỚC GIỌT** Một trong những nhược điểm ban đầu của việc cho ăn qua ống thông đường ruột là không kiểm soát được tốc độ nhỏ giọt, và một hậu quả là những người bệnh nhạy cảm với các thể tích lớn hoặc với các dung dịch tăng thẩm thấu thường xuất hiện là chảy thẩm thấu hoặc co rút. Hiện nay đã có sẵn các máy bơm nhỏ giọt đường ruột để đảm bảo tốc độ nhỏ giọt恒定. Nếu cần cho ăn các thể tích lớn một dung dịch tăng thẩm thấu ( $> 500$  mosmol mỗi lít) thì có thể thử tiếp cận một trong hai cách. Hoặc có thể dùng một công thức dày dù các chất dinh dưỡng bắt đầu với 50 ml/giờ trong 24 giờ, sau đó tốc độ, nhỏ giọt hàng ngày có thể tăng lên nếu người bệnh dung nạp được cho đến khi đạt thể tích mong muốn. Hoặc, có thể chế công thức thành đẳng trương bằng cách pha loãng và nhỏ giọt từ đầu với tốc độ 125 ml/giờ trong 24 giờ; sau đó nồng độ của công thức có thể tăng dần hàng ngày cho đến khi đạt được một thành phần dinh dưỡng dày đủ. Nên thực hiện các giai đoạn nhỏ giọt dưới 24 giờ nếu biến cố hít phải thức ăn có thể xảy ra.

**CHỌN CÔNG THỨC** Hơn 80 công thức cho ăn đường ruột hiện có bán tại Hoa Kỳ chỉ để thỏa mãn các nhu cầu dinh dưỡng mà thôi. Việc lựa chọn một số trong số các công thức này sẽ dễ dàng hơn nếu ta hiểu rằng các sản phẩm này rơi vào bốn phân thi: cơ bản (đơn phân), polime (đa phân), có sửa đổi và giảm acid amin.

Công thức cơ bản gồm các đạm và tripeptit và/hoặc các acid amin tinh thể, các glucose oligosaccharid, và dầu thực vật hoặc các triglycerid chuỗi trung gian. Cần nhớ không đáng kể và ít cần tác dụng tiêu hóa. Một công thức cơ bản có thể dùng cho những bệnh nhân có hội chứng ruột ngắn, tắc ruột một phần. Thiếu năng tuy, bệnh viêm ruột, viêm ruột non tái xả hoặc rò ruột.

Các công thức polime gồm các chất dinh dưỡng phức hợp, nghĩa là protein casein, lactalbumin hoặc protein đậu nành; carbohydrate như đường ngũ cốc thể rắn hoặc maltodextrin; và chất béo như dầu thực vật hoặc chất béo của sữa có tính không đồng chất về mặt thành phần lactoza, thành phần natri, mật độ calo, thành phần các triglycerid chuỗi trung gian và về vị ngọt. Phần lớn người bệnh có một đường dạ dày - ruột hoạt động và một ít nhu cầu

dinh dưỡng chuyên biệt đều có thể dùng một công thức từ nhóm polyme trơ phi có tính trạng kém hấp thu, các sản phẩm polyme được吸收 hơn các sản phẩm monome vì lý do tính tăng thẩm thấu của sản phẩm sau có thể gây ra các phản ứng dạ dày ruột. Những thay đổi dinh dưỡng đơn thuần, sẵn sàng đối với protein, carbohydrate và chất béo có thể kết hợp hoặc bổ sung với công thức monome hoặc polyme để tạo ra một công thức khả dĩ đáp ứng các nhu cầu dinh dưỡng chuyên biệt. Công thức sửa đổi đơn giản nhất là cho thêm một nguồn carbohydrate vào một công thức để làm tăng giá trị calo; chẳng hạn, có thể cho một người bệnh suy mòn vì xơ gan có cổ trường và h Brendan một công thức nhiều calo, ít protein và ít natri.

Các công thức giảm bớt acid amin được chỉ định cho những bệnh nhân có các sai sót chuyển hóa nitro di truyền; phenylketon - niệu, bệnh nước tiểu có đường cát thích, bệnh homocystin-niệu, bệnh tăng tyrosin-máu, bệnh nhiễm acid methylmalonic - máu và bệnh tăng acid propionic-máu. Trong các bệnh tích lũy ní tơ mạc phổi (suy thận mạn và xơ gan) thì các công thức tổng hợp được chỉ định hoặc để làm giảm hoặc làm tăng khẩu phần acid amin và do đó có cải thiện triệu chứng lâm sàng. Những người bệnh trong tình trạng dị hóa vi lý do chẩn thương hay nhiễm trùng có thể cho thấy cân bằng nitơ được cải thiện nếu tăng thành phần acid amin có nhánh ngang trong công thức dinh dưỡng.

**GIÁM SÁT NGƯỜI BỆNH** Để đảm bảo cho ăn bằng ống thông có kết quả, cần giám sát kỹ lưỡng và liên tục các biến chứng cơ học, da dày ruột, dịch và điện giải có thể xảy ra. Các ví dụ thường thấy là như sau. Cơ học: tắc ống thông do thức ăn, hít vào phổi, sảy trót thực quản, ống thông đặt trệch; Da dày - ruột: nôn, ỉa lỏng; Chuyển hóa: tăng đường-huyết, h Brendan tăng thẩm thấu, phù, tăng natri-máu, tăng calci-máu; Tim mạch: suy tim xung huyết.

Phải sử dụng các quy trình đánh giá dinh dưỡng trình bày trong chương 71 để lượng giá hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng.

#### CÁC CHỈ ĐỊNH DÙNG LIỆU PHẨM DINH DƯỠNG

Phần lớn bệnh tật có thể hoảng loạn nhỏ thay đổi chế độ ăn, hoặc để dự phòng hoặc để thay thế. Do vậy, các chỉ định lâm sàng thay đổi chế độ ăn được

lết kê rất nhiều ở đây. Một số được trình bày trong bảng 74-4. Để thảo luận việc điều trị này, xin xem các bài về tiết chế làm lành.

#### CÁC TƯỞNG TÁC GIỮA THUỐC MEN VỚI CHẤT DINH DƯỠNG

Một số thực phẩm hoặc thức ăn có thể làm thay đổi tác dụng của thuốc, và một số thuốc có thể ảnh hưởng đến các nhu cầu dinh dưỡng. Nhiều thuốc ảnh hưởng đến sức khỏe thêm ăn và lượng ăn vào. Những ví dụ thuốc làm giảm khẩu vị là các tác nhân hóa trị liệu, thuốc ngủ, digitalin, amphetamine và phenylbiguanid. Một số thuốc làm tăng khẩu vị như thuốc trấn an, insulin, glucocorticoid, metoclopramide và kháng histamin.

Thuốc nói chung được hấp thu chậm hơn nếu uống trong bữa ăn, điều bất lợi này có thể đáng kể nếu muối thuốc có tác dụng nhanh. Thuốc sẽ hoán toàn không được hấp thu nếu thức ăn có chứa calci hoặc các muối sắt làm "kết tủa" tetracycline khiến nó không hòa tan. Hấp thu thuốc tăng lên nếu cho các thuốc tan trong mỡ cùng với thức ăn có chứa chất béo hoặc uống rượu cùng lúc với uống thuốc tan trong rượu. Da dày bị thuốc gây kích ứng sẽ giảm đi nếu dùng thuốc trong bữa ăn. Thời điểm dùng thuốc tối ưu liên hệ tới các thức ăn phải được chỉ dẫn riêng; có thể xem các chi tiết trong các bài về được lý học.

Thuốc thường ảnh hưởng đến hấp thu tại dạ dày ruột, đến việc sử dụng hoặc đến sự bài xuất các chất dinh dưỡng qua nước tiểu, mà hậu quả là làm tăng nhu cầu dinh dưỡng. Chẳng hạn, các thuốc chống co giật gây thiếu hụt 1,25 - dihydroxycholecalciferol, hydroxyl nhôm, ngăn cản hấp thu phosphat và alit trong thức ăn, và các glucocorticoid làm giảm hấp thu calci, các kháng sinh phổ rộng hủy bỏ quá trình vi khuẩn chỉ trong ruột tổng hợp các vitamin và có thể làm thiếu hụt vitamin K hoặc biotin; Isoniazid làm cản trở việc sử dụng vitamin B6; và các viên thuốc tránh thai ngăn cản việc sử dụng acid folic; các thiazid; furosemid và penicillamin làm tăng bài tiết qua nước tiểu các muối khoáng như kali, magie, kẽm hoặc đồng hoặc cũng lúc nhiều chất này. Vấn đề này được xử lý khá thấu đáo trong chuyên đề của Roe. Tóm lại, người bệnh phải điều trị dài ngày bằng một hay nhiều thứ thuốc thường có nguy cơ thiếu hụt một chất dinh dưỡng vào đó. Ngược lại,

tác dụng mong muốn của một thử thuốc nào đó có thể bị giảm thiểu bởi một chất dinh dưỡng, chẳng hạn pyridoxin đối với levodopa, hoặc vitamin K với warfarin.

#### CÁC NGUYỄN TẮC GHI LIỆU PHÁP TIẾT CHẾ

Phải cùi xét nhiều mặt khi đưa ra một liệu pháp trên cho hữu hiệu. Phải lựa chọn cách thay đổi chế độ ăn sao cho thích hợp với một bệnh nào đó (thay đổi độ rắn, mềm của thức ăn, bỏ bớt các thức ăn đặc hiệu, giảm hoặc tăng những thành phần dinh dưỡng nào đó hoặc thay đổi các chất cho ăn).

Phải xác định *khiêng ăn* (tối mức nào và bổ sung cho thích hợp và cần biết những hậu quả do việc thay đổi chế độ ăn một cách cực đoan gây ra. Liệu một người mắc bệnh tim phải cần một chế độ ăn 2g hay 0,5 g natri một ngày; liệu một người bệnh khó nuốt cần được ăn thức ăn lỏng hay thức ăn nghiêm? một người bệnh gầy sút vì sốt cao cần một chế độ ăn 2000 hay 3000 kcal? Nếu thấy cần thay đổi nhiều chất dinh dưỡng thì phải quyết định xem thay đổi chất nào là quan trọng nhất. Một số cách kết hợp thay đổi thực ra là không thể thực hiện được, chẳng hạn một chế độ ăn vừa ít calo lại vừa nhiều kali; vừa nhiều calci lại không có lactosa; hoặc vừa nhiều protein lại vừa ít chất béo. Còn phải lượng định cả thời gian thay đổi chế độ ăn. Chế độ ăn nào phải kiêng khem ngặt nghèo thì nên hết sức cố gắng thực hiện ngắn ngày thôi.

Bằng cách dựa vào các chỉ dẫn trong các bảng 74-1 đến 74-3 và trong *Sổ tay điều chế lâm sàng* của hiệp hội tiết chế Hoa Kỳ, nhà tiết chế sẽ đơn các chế độ ăn và báo cáo xem chế độ ăn đã phù hợp với mức nào các yếu cầu thay đổi như mong muốn và xem liệu những mài cần đổi bất lợi về dinh dưỡng có phải do việc kê đơn gây ra không. Những chế độ ăn phải thay đổi nhiều có thể làm tăng hay giảm các thành phần dinh dưỡng mà không được xét lúc kê đơn nguyên thủy chẳng hạn, một chế độ ăn không có lactosa, cũng ít calci và riboflavin sữa. Do vậy, về sau có thể cần phải điều chỉnh để ngăn ngừa thiếu hoặc thừa thử phát gần với chế độ ăn được chỉ định từ đầu.

Sau đây là ba ví dụ về liệu pháp tiết chế và cách

thực hiện.

#### Ví dụ 1.

I. Chẩn đoán: Béo phì và tăng huyết áp

II. Chỉ định của thầy thuốc: Chế độ ăn 1200 Kcal, 2gNa, nhiều kali

III. Trả lời của nhà tiết chế: chế độ ăn nhiều kali ( $> 5,8\text{g}, 150\text{meq}$ ) khó thực hiện nếu hạn chế calo. Có thể cần bổ sung kali

	Năng lượng	Na	K
	Kcal(*)	Mg(*)	Mg(*)
2 Cốc sữa, khử kem	180	240	710
6 acxít thịt, nạc	330	150	780
4 suất bánh mì	280	800	180
4 suất rau	100	40	1440
3 suất trái cây	120	0	1.140
4 suất margarin, dầu	180	200	40
	1190	1430	4290
		(62meq)	(110meq)

(\*) Các trị số được xem là thành phần dinh dưỡng trung bình của một nhóm thực phẩm.

Phân tích dinh dưỡng: Không thiếu hoặc thừa các chất dinh dưỡng thiết yếu.

#### Ví dụ 2

I. Chẩn đoán

##### A. Xơ gan

1. Hỗn loạn gan

2. Cố trường

B. Viêm tụy mạn tính

C. Suy dinh dưỡng

II. Chỉ định của thầy thuốc: chế độ ăn 40g protein, ít nitro ammonia, 1g Na, ít chất béo nhưng tăng calo.

III. Trả lời của nhà tiết chế: khó thực hiện chế độ tăng calo ( $> 2500\text{ Kcal}$ ) nếu protein và các acid béo chuỗi dài chỉ cung cấp có 610 Kcal. Vậy cần cho các triglycerid chuỗi trung bình và các thức ăn chứa nhiều sucrose để tăng khẩu phần calo.

	Protein g(*)	Na mg(*)	Chất béo g(*)	Năng lượng Kcal(*)
1/2 cốc sữa, toàn phần	4	60	4	75
3 miếng thịt hoặc trứng	21	75	15	220
4 khẩu phần bánh mì/ngày cốc	8	800	0	280
10 suất trái cây	0	0	0	400
5 miếng tráng miệng có ít protein	0	0	10	460
4 suất margarin nhạt	0	0	20	180
18 suất dầu mayone chuỗi trung bình	0	0	90	810
4 suất rau	8	40	0	100
	41	975	139	2525
		(42 meq)		

(\*) Các trị số được xem là thành phần dinh dưỡng trung bình của một nhóm thực phẩm.

Phân tích dinh dưỡng: chế độ ăn này thiếu calci, thiamin, riboflavin và niacin nên cần được bổ sung.

#### Ví dụ 3

I. Chẩn đoán: cùng bệnh nhân như trong ví dụ 2,

có kèm thêm một vấn đề thứ tư: chán ăn

II Chỉ định của thầy thuốc: chế độ ăn nhồi qua ống thông gồm 40 g protein, 1 gNa, ít chất béo.

III Thực hiện: công thức điều chỉnh

	Protein g	Na mg	Chất béo g	Năng lượng Kcal
750ml, đồ uống năng lượng	25	390	33	790
18g Casein	15	27	0	60
360 ml Polycosa	0	220	0	720
105 ml dầu chuỗi trung bình	0	0	105	945
250 ml nước				
1500ml	40	637	138	2515

Phân tích dinh dưỡng: chế độ ăn này cần được bổ sung các vitamin A, D và B6, và acid folic, iodua, sắt và kẽm.

#### DÁNH GIÁ SỰ ĐÁP ỨNG CỦA TIẾT CHẾ

Dánh giá sự đáp ứng và lượng giá hiệu quả là các bước sau chót trong việc áp dụng liệu pháp chế độ ăn thành công. Khi một thực đơn được đưa ra cho một người bệnh nội trú thì nhà dinh dưỡng có thể xác định khẩu phần hàng ngày về protein

carbohydrat, chất béo và kilocalo. Một số chất dinh dưỡng có thể được giám sát bằng cách phân tích máu hoặc nước tiểu; chẳng hạn, việc đáp ứng với một chế độ ăn nhạt có thể xác định bằng định lượng natri nước tiểu. Việc ghi nhật ký khẩu phần thực phẩm của một bệnh nhân ngoại trú là điều hữu ích trong việc đánh giá sự thực hiện tại nhà. Các triệu chứng và dấu hiệu được cải thiện của bệnh cũng là những chỉ dẫn tính hiệu quả của liệu pháp tiết chế.

Bảng 74-4- Ví dụ các bệnh được hưởng lợi nếu tiết chế thích hợp

Biểu hiện lâm sàng	Liệu pháp tiết chế khuyến nghị	Bản luận	Biểu hiện lâm sàng	Liệu pháp tiết chế khuyến nghị	Bản luận
<b>CÁC BỆNH DA DÀY - RUỘT</b>					
Nuốt khó	Nghiền, lỏng				
Viêm thực quản	Thức ăn dịu,				
trào ngược	nhiều bữa				
Loét dạ dày	Nhiều bữa nhỏ				
Ngán ruột sau	Ăn nhiều bữa				
cắt dạ dày	nhỏ, ít				
Kém hấp thu	cachbohydrat				
chất béo	Bổ sung chất				
	béo chuối trung				
Bệnh ỉ chảy mồ	Bổ sung Mg				
Kháng dung nạp	và vitamin				
lactosa	A, D, E, K				
Bệnh ỉ chảy mồ	Không có gluten				
Kháng dung nạp	Không có				
lactosa	Bổ sung Ca				
<b>CÁC BỆNH GAN</b>					
Bệnh gan do rượu	Giau protein,	Bổ sung da			
Viêm gan do	giau Kalo	sinh tố và			
rượu		acid folic			
Xơ gan	Giau calo, giau	Bổ sung da			
	protein	sinh tố và			
		acid folic			
Hỗn loạn gan	ít protein, ít ní				
	tó ammonia				
Cô trường	ít natri, nhiều				
	calo, nhiều protein				
<b>BỆNH THẬM</b>					
Suy thận cấp, và	Giảm protein	Bổ sung			
mạn tính	phospho, natri	1,25 -			
Hội chứng thận hư	ít natri	(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> và Ca			
Loạn đường					
xương do bệnh	ít phospho	Bổ sung			
thận		1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>			
Tiêu kiệt kali	Nhiều kali	và Ca.			
Sỏi thận calci	ít calci, không				
	có oxalat				
<b>BỆNH TIM MẠCH</b>					
Tăng lipid-huyết					
Typ I	ít mỡ	Không uống			
		ruột			
Typ IIa	ít cholesterol, ít				
	mỡ no, tăng mỡ				
Typ IIab, III	ít hạn chế đường, ít	Duy trì			
	cholesterol, ít	thể trọng lý			
	mỡ no	tường			
Typ IV	ít hạn chế đường, ít	Duy trì			
	mỡ no, ít	thể trọng lý			
	cholesterol	tường			
Typ V	ít mỡ, ít	Không uống			
	cholesterol	nước; duy trì			
Cao huyết áp	Ăn nhạt	thể trọng lý			
Suy tim xung huyết	Ăn nhạt	tường			
<b>BỆNH PHỔI</b>					
Bệnh sarcoid	ít calci	Nếu người			
		bệnh tăng			
		calci-máu			
<b>CÁC RỐI LOẠN NỘI TIẾT CHUYỂN HÓA</b>					
Dái tháo đường	Kiềm soát calci, cacbohydrat, chất béo	Duy trì thể			
	Nhiều bữa nhỏ	tương			
Hạ đường huyết	nhiều protein, ít	cacbohydrat			
phản ứng					
Béo phì	ít calo	Bổ sung			
Loãng xương	Tăng calci	vitamin D			
Bệnh gút, sói uric	ít purin				
Thận hư do dài	ít natri, kiểm				
nhạt	soát protein				
Giảm nặng cặn	Tăng calci	Bổ sung			
giáp		1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>			
Cường nặng	ít canxi				
tuyến cặn giáp					
Liệu pháp steroid	ít natri, nhiều				
	protein				
<b>CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN</b>					
Tăng galactosa-miễn	Không có				
Thiếu hụt men	galactosa				
Sucrose-maltose	ít sucroza				
Phenylketon-nhiều	ít phenylalanin				
Bệnh nước tiểu	Bổ sung tyrosin	Thiamin			
có đường thấp	ít leucin, soleucin, valin	nếu có đáp ứng			
Homocystin-nhiều	ít methionin, ít cystein	Friodxin			
Hội chứng	Nhiều natri	nếu đáp ứng			
thượng thận sinh		Biotin, nếu			
đặc		dáp ứng			
Tăng protein	ít protein				
Tăng acid propionic	ít protein				
Tăng acid methylmalonic					
Cô xung huyết		Vitamin B12, nếu			
phosphat-miễn		dáp ứng			
Rối loạn chu trình ure	ít protein	Bổ sung P			
		1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>			
* 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> = 1,25 dihydroxycholecalciferol					

## 75. DINH DƯỠNG ĐƯỜNG TIỀM TRUYỀN

Hỗ trợ dinh dưỡng được chỉ định nếu một thời gian dài đãng kẽ thúc ăn qua đường miệng không thể tiêu hóa, hấp thụ hoặc dung nạp được. Nên cố gắng hỗ trợ dinh dưỡng theo đường ruột (xem chương 74), nếu có thể được. Tuy vậy, nếu người bệnh không thể ăn được, không hấp thụ một cách hữu hiệu một chế độ ăn bằng đường miệng, hoặc gdy sút dần vì ăn đường miệng, thì có chỉ định nuôi dưỡng ngoài đường ruột một phần hoặc toàn phần cho đến khi người bệnh có thể ăn và hấp thụ bằng đường miệng được.

### CÁC CHỈ ĐỊNH NUÔI DƯỠNG HOÀN TOÀN NGOÀI DƯỠNG RUỘT (TPN)\*

Nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột được chỉ định trong các tình huống sau đây:

1. Người bệnh không có khả năng ăn và hấp thụ bình thường

Mức độ xuất hiện thiếu dinh dưỡng được dựa trên một số các yếu tố bao gồm tiền sử ăn uống trước đây và bệnh đang tồn tại. Chẩn đoán suy dinh dưỡng là dựa vào bằng chứng hao mòn cơ bắp, giảm albumin-máu, phù, giảm chiều dày dưới da và giảm thể trạng (xem chương 71). Chỉ sút cân không thôi không đủ bằng chứng suy dinh dưỡng vì lý do phô hoặc béo phì trước đây có thể làm Ju mở mức độ tiêu kiệt nào thực sự đang tồn tại.

2. Người được nuôi dưỡng với những nhất thời không thể ăn được

Phải xác lượng xem thời gian không thể ăn được như vậy sẽ kéo dài bao nhiêu lâu. Nếu thời gian này chắc phải lâu quá 7 đến 10 ngày thì phải tiến hành nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột để tránh gây mòn và suy dinh dưỡng. Điều này đặc biệt quan trọng nếu nhiễm trùng huyết hoặc chấn thương khiến cảnh tượng lâm sàng thêm rắc rối vì vi khuẩn và hao mòn các mô tế bào già tăng.

3. Người mắc bệnh Crohn, nò ruột và viêm mạc Trong các trường hợp này, thức ăn qua đường miệng có thể làm vuông phát các triệu chứng và làm hao phì số lớn calo qua các lỗ rò, do vậy ngăn cản quá trình

lạm ses. Nếu những người bệnh này không được ăn gì mà hoàn toàn chỉ được nuôi ngoài đường ruột, thì họ có thể sớm được cải thiện nhờ làm lành lỗ rò và giảm kích thước các khối u trong khi vẫn giữ được tình trạng dinh dưỡng tốt.

4. Những người hôn mê kéo dài nên không thể cho ăn qua ống thông được.

5. Để hỗ trợ dinh dưỡng cho những người bệnh tăng dị hóa đường kẽ hoặc mất dinh kẽ protein, như chấn thương hoặc bong nồng thậm chí vẫn có thể ăn được chút ít.

6. Để hỗ trợ dinh dưỡng trong khi dùng liệu pháp chữa bệnh ác tính, đặc biệt nếu suy dinh dưỡng là do ăn kém chủ không phải do sự tăng trưởng u không thể kiểm soát được. Liệu pháp tia xạ và các biến chứng của liệu pháp tia xạ là đặc biệt dễ gây chán ăn và viêm niêm mạc có thể hạn chế việc ăn bằng đường miệng. Thực hiện TPN trước và cùng lúc với hóa trị liệu để cải thiện được tình trạng dinh dưỡng cho những bệnh nhân này.

7. Dời khi cho những bệnh nhân suy dinh dưỡng cũng như cho những bệnh nhân chắc sẽ tiến hành phẫu thuật.

### CÁC NHU CẦU DINH DƯỠNG TRONG KHI TIẾN HÀNH TPN

Nhu cầu năng lượng và dịch Phương trình Harris-Benedict là một chỉ dẫn tốt nhất cho các nhu cầu năng lượng toàn phần.

Đối với đàn ông:

Năng lượng (Kcal/24 giờ) = 66,473 + 13,7516 x tuổi (kg) + 5,0033 x chiều cao (cm) - 6,7559 x tuổi (năm)

Đối với phụ nữ:

Năng lượng (Kcal/24 giờ) = 655,0955 + 9,5634 x tuổi (kg) + 1,8496 x chiều cao (cm) - 4,6756 x tuổi (năm)

Nói chung, nhu cầu để duy trì thể trọng ở người bệnh không sốt là nhu cầu đặt ra theo các phương trình nói trên. Để tăng thể trọng cần tăng thêm 30 % calo. Tương tự, ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết, các nhu cầu năng lượng cơ bản phải gia tăng 30 %. Theo nguyên tắc chung, 32 Kcal/kg/ngày là đủ để duy trì thể trọng, và 40 Kcal/kg/ngày là đủ để duy trì ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết hoặc để tăng trọng lượng. Ở người bong, nếu diện tích bong quá

(\*) TPN: Total Parenteral Nutrition

Bảng 74-4- Ví dụ các bệnh được hưởng lợi nếu tiết chế thích hợp

Biểu hiện lâm sàng	Liệu pháp tiết chế khuyến nghị	Bàn luận
<b>CÁC BỆNH DẠ DÀY - RUỘT</b>		
Nuốt khó	Nghiền, lỏng	
Viêm thực quản trào ngược	Thuốc ăn dịu, nhiều bùa	
Lợt dạ dày	Nhiều bữa nhỏ	
Ngán ruột sau cái dạ dày	Ăn nhiều bữa nhỏ, ít carbohydrate	
Kém hấp thu chất béo	Bổ sung chất béo chuỗi trung bình	Bổ sung Mg và vitamin A, D, E, K
Bệnh irritable ruột	Không có gluten	Bổ sung Ca
Không dung nạp lactoza	Không có lactoza	
<b>CÁC BỆNH GAN</b>		
Bệnh gan do rượu	Giau protein, giàu Kalo	Bổ sung da sinh tố và acid folic
Viêm gan do rượu	Giau calo, giàu protein	Bổ sung da sinh tố và acid folic
Xơ gan	l protein, ít natri	
Hỗn mè gan	ít amonia	
Cố trường	ít natri, nhiều calo, nhiều protein	
<b>BỆNH THẬN</b>		
Suy thận cấp, và mạn tính	Giảm protein phospho, natri	Bổ sung 1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> và Ca
Hồi chứng thận hư	ít natri	
Loạn đường xơing do bệnh thận	ít phospho	Bổ sung 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> và Ca
Tiêu kiệt kali	Nhiều kali	
Sỏi thận calci	ít calci, không có oxalat	
<b>BỆNH TIM MẠCH</b>		
Tăng lipid-huyết Typ I	ít mỡ	Không uống rượu
Typ IIa	ít cholesterol, ít mỡ no, tăng mỡ không no	
Typ IIb, III	lạm chế đường, ít cholesterol, ít mỡ no	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Typ IV	lạm chế đường, ít mỡ no, ít cholesterol	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Typ V	ít mỡ, ít cholesterol	Không uống rượu, đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Cao huyết áp	Ăn nhạt	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Suy tim xung huyết	Ăn nhạt	

Biểu hiện lâm sàng	Liệu pháp tiết chế khuyên nghị	Bàn luận
<b>BỆNH PHỐI</b>		
Bệnh sarcoid	lít calci	Nếu người bệnh tăng calci-máu
<b>CÁC RỐI LOAN NỘI TIẾT CHUYỂN HÓA</b>		
Dise tháo đường	Kiểm soát calo, carbohydrate, chất béo	Duy trì thể trọng lý tưởng
Hà đường huyết phản ứng	Nhiều bãnh nhỏ nhiều protein, ít carbohydrate	
Béo phì	lít calo	Bổ sung vitamin D
Lowering đường	Tăng calci	
Bệnh gút, sỏi uric	lít purin	
Thận hư do dài nhất	lít natri, kiểm soát protein	
Giảm nặng cặn giáp	Tăng calci	Bổ sung 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
Cường năng tuyến cặn giáp	lít canxi	
Liệu pháp steroid	lít natri, nhiều protein	
<b>CÁC RỐI LOAN DI TRUYỀN</b>		
Tăng galactosa-máu	Không có galactosa	
Thiếu hụt men Sucroza-maltoza	lít sucroza	
Phenylketon-giúp	lít phenylalanin	
Bệnh protein tiêu có đường thấp	Bổ sung tyrosin	
Homocystin-niêu	lít leucin, soleucin, valin	
Hội chứng thường thận sinh dục	lít methionin, lít cystin	
	Nhiều natri	
Tăng acid propionic	lít protein	
Tăng acid methylmalonic	lít protein	
Côiv xơ cứng giảm phosphat-máu		
Rối loạn chu trình urê	lít protein	Vitamin B12, nếu đáp ứng Bổ sung P 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub>

\* 1.25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> = 1,25 dihydroxycholecalciferol

40 % diện tích bề mặt thì nhu cầu calo có thể tăng tối 100 %.

Dịch truyền cơ bản phải là khoảng 1 đến 1,2 ml/Kcal. Phải thêm vào đó một thể tích tương đương với các thể tích mất đi do ỉ chảy, dịch hoạt động và dịch thoát qua lỗ rò. Ở người bệnh dài ict, phải đưa vào một lượng dịch cơ bản là 750 đến 1000 ml cộng một thể tích tương đương với nước tiểu và các thể tích mất đi khác. Ở người bệnh suy thận, phải truyền chừng 40ml/kg miễn là lượng natri đưa vào phải giới hạn ở mức giữa 20 và 40 meq/ngày.

**Các nhu cầu protein** Sự hoạt động hiệu quả của cơ thể đòi hỏi phải suy trì tinh toàn vẹn của hệ cơ xương và các nội tạng, đồng thời phải giữ vững các nồng độ chuẩn các enzym, hormone, và các protein huyết tương. Hết thảy các yếu tố trên đều tùy thuộc quá trình tổng hợp mới protein để đáp ứng các nhu cầu tái tạo bình thường; tổng hợp protein đến lượt nó đòi hỏi phải có sẵn các acid amin. Một mục tiêu quan trọng của TPN là phải cung ứng đủ các acid amin cho quá trình tổng hợp protein. Mặc dù nhu cầu này thấy thuộc nhiều yếu tố, song cân bằng nitơ và tổng hợp protein (kể cả việc tạo thành albumin) phải tỉ lệ với lượng acid amin cho mỗi kilo thể trọng trong một ngày. Ngoài ra, nhu đố ghi nhận ở trên, cần thương năng, nhiễm khuẩn huyết, và bong đều làm mất thêm nitơ, buộc phải tiêm truyền thêm nhiều hơn acid amin. Mô hình các acid amin tiêm truyền là một điều quan trọng là vì các hỗn hợp không cân bằng sẽ không giúp được gì cho tổng hợp protein. Cho thêm vào các hỗn dịch acid amin các acid amin có nhánh ngang và/hoặc các keto-acid mạch thẳng có thể giúp cho quá trình tổng hợp protein ở những người bệnh nhiễm khuẩn huyết.

Nếu các acid amin là nguồn năng lượng độc nhất thì nhu cầu này phải lớn hơn so với trường hợp một số nhu cầu calo được đáp ứng bởi chất béo hoặc carbohydrate.

Trong trường hợp nhìn ăn thông thường, thì truyền 100g glucose trong một ngày sẽ làm giảm lượng nitơ mất đi qua nước tiểu song không tạo được cân bằng nitơ dương tính. Chỉ tiêm truyền acid amin không thôi cũng làm giảm rõ rệt thiếu hụt nitơ, và nếu tiêm truyền nhiều hơn (xấp xỉ 2g/kg/ngày), có thể tạo ra một cân bằng nitơ dương tính nhẹ. Tuy vậy, các acid amin được sử dụng hữu hiệu hơn nếu được tiêm truyền cùng với năng lượng không phải protein

dù để đáp ứng các nhu cầu calo. Có thể đạt được cân bằng nitơ dương trong phần lớn các bệnh nhân thừa dinh dưỡng (không mất thêm vì các liều do bất thường) bằng cách tiêm truyền 0,5 đến 1g acid amin cho 1 kilogram thể trọng lý thường trong 1 ngày, đồng thời với các calo tối ưu không do nguồn gốc protein. Những trường hợp mất protein bất thường, như trong các chất xuất tiết có nhiều protein, hoặc các dịch phần trên ống tiêu hóa chứa nhiều chất chẽ tiết của tụy, thì nhu cầu phải tăng chừng 1,5 đến 2,0g cho 1kg/ngày. Nếu năng lượng đưa vào không do nguồn protein già tăng thì sự ứ đọng nitơ sẽ gia tăng hất luân lượng acid amin đưa vào là bao nhiêu. Hiệu quả tiết kiệm protein của carbohydrate và chất béo thể hiện rõ nhất nếu lượng đưa vào gia tăng từ không tới một mức tương đương với chuyển hóa cơ bản song cũng thấy ở mức thấp hơn trừ phi lượng đưa vào đạt xấp xỉ 55 tới 60 kcal/kg thể trọng lý thường. Ngoài điểm này lượng calo bổ sung ở người lớn không cải thiện đáng kể sự ứ đọng nitơ.

#### Quan hệ giữa ứ đọng với nguồn năng lượng không do protein

Cả carbohydrate lẫn chất lipid đều có thể được tiêm truyền cùng với các acid amin để cung ứng năng lượng không do protein để đáp ứng các nhu cầu chuyển hóa. Có hai typ cơ chất có hiệu quả ngang nhau ở người bệnh suy dinh dưỡng và người bệnh nhiễm khuẩn huyết sau một giai đoạn đầu 3 - 4 ngày thích nghi với nguồn năng lượng. Do vậy, việc lựa chọn nguồn năng lượng không do protein tùy thuộc các yếu tố khác hiệu quả của nó đối với ứ đọng nitơ.

Yếu tố đầu tiên có tầm quan trọng trong việc lựa chọn nguồn năng lượng không do protein là áp lực thẩm thấu. Các dung dịch glucose đậm đặc mang tính tăng thẩm thấu và gây nghẽn mạch nếu tiêm truyền qua các tĩnh mạch ngoại vi. Do vậy, chế độ TPN dùng glucose là nguồn năng lượng hàng đầu đòi hỏi phải đặt ống thông trong tĩnh mạch chủ, nơi lưu lượng máu sẽ pha loãng nhanh dung dịch ưu trương. Yếu tố thứ hai là mức chuyển hóa của người bệnh. Glucose cần có insulin để sử dụng nên các dung dịch glucose ưu trương không phải là lý thường cho người bệnh dài tháo đường. Ở những người bệnh này, các dung dịch tiêm truyền lipid sẽ tránh được hoặc làm giảm nhu cầu insulin bổ sung hoặc nhu cầu thường xuyên phải giám sát nồng độ đường trong máu. Ngược lại, các nhu cầu

Ariglycerid có thể không được dung trong các trạng thái tăng lipoprotein-máu. Một yếu tố phải cùa xét là dùng dung dịch glucose tiêm truyền là nguồn năng lượng duy nhất sẽ làm tăng mức chuyển hóa và tăng sản xuất carbon dicoty và do vậy có thể làm tăng nhu cầu thông khí. Ở những người bệnh này, cho một nồng độ calo không do protein dưới dạng chất béo sẽ giảm bài xuất carbon dicoty.

Các hỗn hợp glucose tiêm truyền gồm dung dịch dextroza 25%, acid amin 2%, các vitamin và các muối khoáng. Các nhu cầu lipid là những hỗn hợp triglycerid, phospholipid (được xem là một tác nhân tạo thành nhu cầu), và glycerol (cho thêm để duy trì tinh thần trường). Lipid có thể được tiêm truyền cùng lúc với các hỗn hợp acid amin - dextroza dùng một nồi hình chữ Y và có thể cung ứng 50 tới 80% calo không do protein. Các dung dịch hỗn hợp các chất dinh dưỡng này đòi hỏi được cấp phát trong một chiếc túi duy nhất và được ổn định tới 4 ngày nếu để trong tủ lạnh. Các dung dịch này có thể

được truyền qua tĩnh mạch ngoại vi mà không sợ gây nghẽn mạch. Không cần tới insulin để chuyển hóa chất béo. Thực vậy, nồng độ insulin vẫn ở mức thấp và nồng độ các acid béo tự do và các thể ceon vẫn ở mức cao nếu lipid là nguồn năng lượng chính không do protein. Việc tiêm truyền lipid cũng có thể ngừng đột ngột mà không có nguy cơ hạ đường máu là vì nồng độ albumin không cao. Đây là một phương diện quan trọng đối với những người đang bị nguy kịch cần thay đổi liệu pháp nhiều lần và không dự kiến trước, nhất là khi có thể tiến hành giải phẫu một cách chóng vánh. Sau cùng, các dung dịch lipid tiêm truyền đáp ứng các nhu cầu acid béo thiết yếu; lượng acid linoleic được cung cấp đủ nếu hàng ngày tiêm truyền được 500 ml dung dịch nhu тuong triglycerid có bán trên thị trường (Intralipid). Trong khi thiếu hụt acid béo thiết yếu thường ít xảy ra ở người lớn thì thiếu hụt lipid lại có thể xảy ra khoảng một tuần tiến hành TPN và làm rối loạn chức năng gan và gây ban ngoài da.

Bảng 78.1. Lượng vitamin đưa vào và các nồng độ vitamin trong máu hoặc huyết tương ở 6 bệnh nhân thực hiện TPN dài ngày

VITAMIN	Lượng đưa vào* gồm			Nồng độ vitamin huyết tương/máu		
	Đa sinh 16 truyền vào trong 5mL	Vit.biotin trong nước + Vit C trong 10ml.	Kết quả đưa vào hàng ngày trung bình	Nhu cầu khuyến nghị hàng ngày (tiếng)	Nồng độ trung bình thấy trong 6 bệnh nhân	Trung bình chuẩn
A	5000 dvqt		2500 dvqt	5000dvqt	41,6	25 - 70 µg/dL
D	500dvqt		250dvqt	400dvqt	34,4	28 - 42 ng/mL
E	5mg		27,5mg <sup>+</sup>	30mg	0,65	0,8 - 1,2ng/mL
B1	22mg	10mg	16,0mg	1,5mg	226	10 - 64 ng/mL
B2	5mg	10mg	7,5mg	2,0mg		
Niacinamid	50mg	250mg	150mg	20,0mg	16	3 - 6 µg/mL
Pantothenat	12mg	45mg	28mg	10,0	689	150 - 400ng/mL
Pyridoxin	6mg	5mg	5,5mg	2,5mg	40	30 - 80 ng/mL
Acid ascorbic	500mg	500mg	500mg	75mg	2,0	0,4 - 1 mg/mL
Acid folic		5mg	2,5mg	0,15mg	48	4 - 20 ng/dL
B12		25µg	12,5µg	1,0µg	872	100 - 900 pg/mL
Biotin				300µg	63	200 - 500 pg/mL

(\* ) Cho cách nhất

+ Trung bình cho 27,5mg Vitamin E mỗi ngày, sẽ cung ứng 25mg trong 500mL dung dịch truyền/ngày

Nguồn: Theo KN Jeechhing Anm. Coll. Physicians Sing Can 9:287, 1976.

Cũng có thể thực hiện TPN với tỉ số calo glucose và lipid là 1 : 1 (calo : calo). Nồng độ cơ chất và các hormone trong máu sau tiêm truyền một hỗn hợp như vậy thấy tương tự như trong trạng thái sau bữa ăn.

#### Các khuyến nghị về nguồn (typ) năng lượng không do protein

Các chế độ không có lipid chỉ được đặt ra cho những người bệnh tăng đường triếp vi thể trong máu. Những người bệnh khác phải nhận được lipid như một phần

của chế độ TPN. Chế độ tiêm truyền 80 % lipid có thể cho qua tĩnh mạch ngoại vi, giảm thiểu được mồi để do nhiễm khuẩn mủ do ống thông và các biến chứng khác liên quan với ống thông. Tuy vậy, các tác giả khuyên nên dùng dung dịch glucose : lipid là 1 : 1 (calo : calo) truyền theo đường tĩnh mạch trung tâm.

Chế độ này y hệt một chế độ ăn bình thường và không làm tăng cản insulin lẩn đường máu, do vậy hữu như loại trừ nhu cầu cho thêm insulin.

Bảng 7B.2. Lượng điện giải được khuyến nghị đưa vào hàng ngày (mmol)

	Na	K	Ca	Mg	P
Cơ bản (*)	100 - 120	80 - 100	7,5 - 10	10 - 12	12 - 16
Suy tim	20 - 50	80 - 100	10 - 15	10 - 12	12 - 16
Suy thận	20	+	+	+	+

(\*) Ngoài lượng cơ bản này, phải cho thêm lượng Na, K, Cl và HCO<sub>3</sub> để đáp ứng lượng mất đi qua lỗ rò, dẫn lưu qua ống thông mũi - dạ dày, ỉa chảy, lý do khác.

+ Các ion này được bổ sung nếu cần, dựa trên cơ sở kết quả định lượng ban đầu và tiếp theo các nồng độ của chúng trong máu nhằm hoàn và trạng thái lâm sàng của người bệnh.

#### Các nhu cầu khác

**VITAMIN** Các nhu cầu vitamin được trình bày trong bảng 75.1. Lượng các vitamin đã đáp ứng các nhu cầu này phải cho thêm vào dung dịch cơ bản nuôi ngoài đường tiêu hóa. Không được cho quá thừa các vitamin tan trong chất béo, đặc biệt vitamin A và D, vì nguy cơ tăng calci - máu và các tác dụng độc hại khác (xem chương 76). Phối hợp 5mL da sinh tố tiêm truyền (MVf: Multi Vitamin Infusion) với 10mL vitamin tan trong nước cộng vitamin C, dùng luân phiên, sẽ đáp ứng được các nhu cầu vitamin A và D và phần lớn các vitamin tan trong nước. Các dung dịch này phải được bổ sung bằng vitamin K (5mg) và Acid amin B12 (200 µg) ngay từ đầu và sau đó 3 tuần một lần. Folic (5mg) được cho hàng tuần. Thiếu hụt biotin có thể xảy ra ở trẻ còn bú khi thực hiện TPN, biểu hiện bằng nổi mẩn, nổi ban và rụng tóc.

**CÁC DIỆN GIẢI** Các điện giải là một hợp phần thiết yếu của chế độ nuôi ngoài đường ruột. kali, magie và phospho là các điện giải cần thiết cho việc tích lũy nitơ và tạo thành các mô tế bào; natri và

chlorua là cần để duy trì tính thẩm thấu và cân bằng ion-kiện. Calci cần để ngăn ngừa quá trình khử khoáng hóa của xương. Nhu cầu trung bình được khuyến nghị được trình bày trong bảng 75.2.

**CÁC YẾU TỐ VỊ LƯỢNG** Các nhân tố vị lượng, đặc biệt là kẽm, đồng và crôm cần được bổ sung nếu TPN kéo dài 1 đến 2 tuần.

**Kẽm** đóng vai trò mấu chốt trong quá trình lành vết thương, bảo vệ chống lại nhiễm trùng và được xem là một đồng yếu tố đối với nhiều enzym. Không có nó sẽ xuất hiện mất vị giác, rụng tóc, mờ đóm, và ban ngoài da. Ban ngoài da thường di kèm nhiễm trùng nặng do tụ cầu và nấm và chỉ đáp ứng với điều trị bằng kẽm mà thôi. Thiếu hụt kẽm còn làm cản trở tăng mẫn cảm chậm. Nếu không mất đi quá nhiều qua đường ruột thì mỗi ngày cho 3mg kẽm là đủ đáp ứng các nhu cầu.

Với mỗi lit dịch ruột mất đi qua lỗ rò, do hụt hoặc ỉa lỏng, ở người bệnh bị cắt bỏ quá rộng ruột non thì phải cho thêm 12mg. Nếu ruột non còn nguyên vẹn mà kẽm mất nhiều hơn thì cần tối 17mg kẽm

cho một lít dịch ruột mất đi mỗi ngày.

**Thiếu hụt đồng** gây thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính.

Nhu cầu hàng ngày được ước lượng chừng 0,3 đến 0,5mg và phải cho nhiều hơn đối với những người mất nhiều dịch dạ dày - ruột không cung cấp đồng cho những người bệnh có vàng da tắc ruột.

**Thiếu hụt crôm** thường gây ra không dung nạp glucoza và bệnh dây thần kinh. Nhu cầu crôm là chừng 20  $\mu\text{g}$  mỗi ngày. Nhu cầu mangan là chừng 0,8mg mỗi ngày, và cũng không được cho nếu có vàng da tắc ruột. Thiếu hụt selen gây ra bệnh cơ tim xung huyết và có thể cả bệnh cơ nữa. Nhu cầu selen có thể nhiều hơn 10  $\mu\text{g}$  mỗi chút mỗi ngày.

#### CÁC SƯỜNG TIỀM TRUYỀN

**Qua ống thông tĩnh mạch trung tâm**: Con đường này cho phép tiêm truyền các dịch bôi keo để thẩm thấu ra sao và làm giảm thiểu nhu cầu chọc tĩnh mạch nhiều lần. Tuy vậy, có một nguy cơ gây nhiễm khuẩn huyết và nghẽn mạch nếu ống thông không đặt đúng vị trí và không theo dõi trong khi điều trị.

Các nguyên tắc cơ bản của việc đặt và giữ gìn ống thông là như sau:

1. Ống thông phải được đặt và thao tác với kỹ thuật vô khuẩn. Phải đeo khẩu trang và mang găng tay.
2. Phải chụp rентgen kiểm tra đúng vị trí ống thông trong tĩnh mạch chủ trên trước khi bắt đầu TPN với dung dịch ưu trương. Nếu đầu ống thông không nằm trong tĩnh mạch trung tâm (ví dụ tĩnh mạch cảnh trong) thì có thể xảy ra nghẽn mạch.
3. Phải luồn ống thông qua nút chọc một tĩnh mạch trung tâm lớn chủ không qua một tĩnh mạch ngoại vi.
4. Không được dùng ống thông này để lấy máu hoặc đo áp lực tĩnh mạch trung tâm.
5. Da nút chọc kim phải lau sạch bằng khăn bằng một thuốc khử trùng, bôi một dung dịch povidon-iodua, và băng kin. Nếu dùng một chất dẻo trong để băng vì nút dài ống thông sau đó sẽ được kiểm tra xem có nhiễm trùng, thuốc trào ra ngoài hay chảy máu không.

6. Các ống thông bằng cao su tráng silicon và tấm barit (ví dụ Silastic) không gây sang chấn các tĩnh mạch trung tâm và chắc là ít bị cục fibrin bọc xung quanh.

**Tiêm truyền qua đường tĩnh mạch ngoại vi**: Con đường này an toàn và không chắc là nguồn gây các biến chứng nhiễm khuẩn huyết hay nghẽn mạch.

Tuy vậy các dung dịch tiêm truyền phải là dung dịch đẳng trương hoặc chỉ ưu trương nhẹ. Để đạt những điều kiện này, năng lượng không do protein phải được cấp chủ yếu dưới dạng lipid.

#### CÁC PHAC ĐỒ TIÊM BIỂU TIỀN HÀNH HOÀN TOÀN NGOÀI SƯỜNG RUỘT

Các phác đồ mẫu trong bảng 75.3 được thiết kế cho một người 60 tuổi, nhằm tiến hành suốt 24 giờ, và cung ứng 1g acid amin và 40 calo không do protein cho một kilogram thể trọng. Có thể thay đổi theo tỷ lệ cho những người lớn hơn hoặc nhỏ hơn. Năng lượng không do protein được cung ứng hoặc dưới dạng (1) glucose; (2) 50 phần trăm glucose và 50 % lipid hoặc (3) 85 % lipid và 15 % glucose. Cách sau cũng thích hợp với việc truyền tĩnh mạch ngoại vi. Các chất liệu tiêm truyền phải được chuẩn bị cẩn thận. Trong phần lớn các trung tâm các chế phẩm này chỉ do các dược sĩ được huấn luyện đặc biệt pha chế mà thôi.

#### Dinh dưỡng ngoài đường ruột tại nhà

Dinh dưỡng ngoài đường ruột tại nhà đã cách mạng đối với cuộc sống của những người mà lế ra cần nằm viện lâu để được hỗ trợ dinh dưỡng dài hạn. Một ống thông bằng cao su có tráng silicon được đặt trong tĩnh mạch chủ trên qua tĩnh mạch dưới đèn hoặc tĩnh mạch cảnh và đưa ra ngoài qua một đường ngầm dưới da. Các ống thông này có thể để lưu hàng năm không cần thay. Người bệnh nhận được sự cung cấp định kỳ các chất dinh dưỡng đóng gói trước để tiêm truyền. Các chất dinh dưỡng được tiêm truyền trong khi ngủ. Một chiếc bao hơi đặt chung quanh các túi chất dẻo chứa dung dịch tiêm truyền đã đóng gói sẵn là một thiết bị an toàn, không đắt tiền, và dễ dàng kinh doanh các hệ thống điện cơ học. Thiết bị này được tháo ra sau khi tiêm truyền qua đêm, và ống thông được dây lại và bơm đầy một dung dịch có heparin. Lúc này, người bệnh được tự do hoạt động bình thường trong ngày.

Bảng 76.3. Phác đồ tiêu biểu TPN hàng ngày

Các dung dịch hợp phần	Chế độ (a) 100% dextroza	Chế độ 50% dextroza-50% lipid (n)	Chế độ (a) 15% dextroza- 85% lipid
Acid amin 2,1%-dextroza 25%, mL	3000	-	-
Acid amin 4,2%-dextroza 25%, mL	-	1500	-
Acid amin 5%-dextroza 12,5%, mL	-	-	1500
Lipid 10% (c, d), mL	-	1000	1500
Hỗn hợp điện giải (e), mL	60	60	60
Hỗn hợp các nguyên tố vi lượng (f), mL	5	5	5
Các vitamin (g), mL	10	10	10
Thể tích toàn phần, mL	3075	2575	3075
Các điện giải toàn phần (h)			
Na <sup>+</sup> , meq	125	125	132,5
K <sup>+</sup> , meq	81	80	87
Ca <sup>2+</sup> , meq	10	10	10
Mg <sup>2+</sup> , meq	22	22	16
Cl <sup>-</sup> , meq	193	192	148
Ac <sup>-</sup> , meq	96	95	112,5
P, meq	582	582	693
Protein toàn phần, g	60	60	75
Calo toàn phần không do protein, Kcal	2550	2375	2286

(a) Tất cả các trị số được xem là lượng 24h. Tỉ lệ % calo toàn phần nguồn gốc dextroza và lipid như đã được ghi nhận.

(b) Cố được bằng cách trên các thể tích bằng nhau dung dịch acid amin 10% và dextroza 25% có bùi sáp.

(c) Triglycerid và dextroza - hỗn hợp acid amin truyền chậm qua đường tĩnh mạch trung tâm dùng một bơ nồi để liên tục trên đùi.

(d) Ineralipid 10% (labo Cutter) hoặc Lipofusym 10% (labo Abbott).

(e) Hỗn hợp chất điện giải chứa 80meq Na<sup>+</sup>; 10 meq Ca<sup>2+</sup>, 16 meq Mg<sup>2+</sup>, 42 meq K<sup>+</sup> và 148 meq Cl<sup>-</sup> trong mỗi 60 ml.

(f) Hỗn hợp các nguyên tố vi lượng chứa trong mỗi ml (1) 0,5 mg/ml nguyên tố đồng dưới dạng như clorua đồng (CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O) 20mg/ml nguyên tố crôm dưới dạng như nitrat crôm Cr(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> và 120 mg nguyên tố selen dưới dạng như acid selenic (H<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>); (2) 120 mg/ml nguyên tố iốt dưới dạng như iodua kali (KI); (3) 5 mg/ml nguyên tố kẽm dưới dạng như sulfat kẽm (ZnSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O); và (4) 0,7 mg/ml nguyên tố mangan dưới dạng như clorua mangan (MnCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O).

(g) Các vitamin gồm dạng iếm tĩnh mạch mỗi tuần 1 vials soluzium (Upjohn) mỗi tuần 6 lần. Vitamin K được dùng dưới dạng Synkavyle (Roche) 10 mg mỗi tuần.

(h) Các chất điện giải toàn phần được tính theo lượng hỗn hợp acid amin có chứa các chất điện giải. Tổng lượng điện giải thu vào như trong bảng chỉ dẫn thấy đã có khả năng duy trì cân bằng nội môi của người bệnh không bị mất đi theo các chất xuất tiết dạ dày-nội.

## DỊCH DƯỠNG MỘT PHẦN NGOÀI BƯỜNG RUỘT

Điều cần phải bàn là liệu các acid amin có thể thay thế các dung dịch glucoza và điện giải trong việc điều trị người bệnh không thể ăn được trong thời gian ngắn, (cho tới 1 tuần) sau phẫu thuật đột quỵ hoặc mắc các bệnh cấp tính khác. Trong 7 ngày, một người bệnh có (trung bình) một cân bằng nier là 100 đến 100g nếu chỉ được truyền dung dịch glucoza không thôi. Nếu cho acid amin ở mức 1g/kg thè trọng cho một ngày thì nier mất đi giảm còn 35 đến 45g. Hiệu số này tương đương chừng ba % lượng nier toàn phần ở một người dân ông nặng 60kg. Là vì một thiếu hụt nhỏ như vậy có thể không ảnh hưởng gì đến tiên lượng bệnh (thành phần nier sẽ được bù lại nhanh chóng khi người bệnh ăn trở lại) và là vì các dung dịch acid amin dắt nier nên người ta không khuyên truyền acid amin trong các trường hợp kiêng ăn với một tuần. Ngoài một tuần, có thể phải nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột.

Ở một số người bệnh tuy có thể ăn được nhưng ăn không đủ cho nhu cầu dinh dưỡng. Trong các trường hợp này, phải ước định lượng ăn được và phần thiếu hụt phải thực hiện bằng biện pháp ngoài ruột. Nếu có vấn đề được đặt ra là liệu người bệnh có thể hấp thụ được bao nhiêu thức ăn (ví dụ sau cắt đoạn ruột hoặc có kẽm mổ thông ruột) thì việc quyết định lượng dinh dưỡng ngoài đường ruột phải làm một cách mò mẫm, vào mức tăng trọng lượng hoặc các dấu hiệu lâm sàng khác.

### CÁC BIỂN CHỨNG

**Biến chứng do kỹ thuật** Phần lớn các biến chứng do kỹ thuật là do đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm không đúng chỗ. Có thể hạn chế các biến chứng này nếu chỉ giao cho người thao tay nghề thực hiện kỹ thuật này.

Các biến chứng trong khi tiến hành đặt gồm chấn thương phổi và màng phổi gây tràn khí màng phổi và chảy máu màng phổi, tắc mạch do đứt ống thông trong lúc đặt, và chấn thương đập rỗ cánh tay. Kim đong định vị tĩnh mạch dưới đèn phải được giữ ở phía trước ngay sau xương đòn. Tắc mạch do ống thông là do khi cố rút nó ra mà kim thi giữ cố định do vậy làm đứt ống thông. Ống thông và kim khi rút ra phải xem là một đơn vị. Nếu chú ý tới hai nguyên tắc đơn giản này thì sẽ giảm thiểu được biến

chứng.

Các tai biến kỹ thuật do đặt ống thông không đúng bao gồm tiềm truyền chất dinh dưỡng vào màng phổi và trung thất từ ống thông đặt sai chỗ và huyết khối tĩnh mạch cảnh và tĩnh mạch trung tâm. Các điều này có thể tránh được bằng cách chỉ truyền một lượng nhỏ dung dịch muối cho tới khi kiểm tra X quang thấy ống thông đã nằm trong phần dưới của tĩnh mạch chủ trên. Đặt cao hoặc đặt sai có thể dẫn tới huyết khối tĩnh mạch nếu các dung dịch ưu trương không được hòa loãng bằng dòng chảy nhanh của máu; sự hòa loãng đó xảy ra trong tĩnh mạch chủ trên. Các ván đế muộn hơn có thể xảy ra do tắc mạch do bợt khí hoặc động máu trong ống thông. Có thể tránh được tắc mạch do bợt khí bằng cách dùng các mồi nối Luer-Lok. Nếu xảy ra huyết khối trong ống thông, có thể thông bằng cách bơm urokinaza; hiếm khi cần phải rút bỏ ống thông tắc.

**Tai biến nhiễm khuẩn máu** Các biến chứng nhiễm khuẩn máu có thể xảy ra vì nút chích kim ở da và đường luồn ống thông tạo thành một con đường cho vi khuẩn và nấm trực tiếp tới tĩnh mạch trung tâm. Sự biến đổi trên con đường này, một dị vật như ống thông chẳng hạn, tạo điều kiện gây ra biến chứng này. Do vậy, có thể tránh nhiễm khuẩn máu do ống thông bằng cách đặt trong điều kiện vô khuẩn nghiêm ngặt sau khi khử trùng da dùng que cách và bằng cách thường xuyên làm sạch và học ống thông bằng gạc vô khuẩn. Việc đặt ống thông và săn sóc do một kíp chuyên viên có thể làm giảm biến chứng nhiễm khuẩn máu xuống dưới 2 hoặc 3 %. Cần thừa nhận袄 ở một người bệnh đặt ống thông thường không do nhiễm khuẩn máu. Do vậy, nếu nào xuất hiện sốt mặc dù kỹ thuật đặt ống thông được thực hiện tốt, thì người ta khuyên nên ngừng nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột và tiềm truyền các dung dịch điện giải. Thực hiện khám lâm sàng kỹ lưỡng và xem xét bệnh sử để tìm các nguyên nhân khác gây sốt. Tiến hành lấy máu ngoài và lấy máu trong ống thông tĩnh mạch trung tâm và cấy đệm, mà vết thương, nước tiểu.

Nếu không tìm thấy nguyên nhân khác gây nhiễm khuẩn huyết và cấy máu dương tính thì rút ống thông và theo dõi sát người bệnh. Nếu chỉ do nhiễm khuẩn ống thông thì sốt sẽ giảm. Có thể đặt một ống thông mới 48 giờ sau khi hết sốt. Sai lầm phổ

biến là cứ cho rằng sót là do nhiễm khuẩn huyết mà ống thông gây ra rồi ngừng tiến hành TPN đối với một người bệnh đang trở nên suy dinh dưỡng và thậm chí còn dễ bị nhiễm khuẩn huyết nữa.

**Biến chứng chuyển hóa** Ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết, tăng đường huyết có thể xảy ra do kháng insulin và nồng độ cao các hormone điều hòa đối nghịch như catecholamin và cortisol chẳng hạn. Điều trị bằng cách thay thế glucose bằng lipid để cung cấp năng lượng và / hoặc thêm insulin. Trong khi tiến hành TPN phải giữ nồng độ glucose - máu không ở mức dưới 150mg/dL vì có nguy cơ hạ đường máu. Sự xuất hiện tăng đường máu bất ngờ có thể báo trước một đợt sốt do nhiễm khuẩn máu. Ngoài lại, hạ đường huyết có thể xảy ra hoặc do ngừng đột ngột tiêm truyền dung dịch glucose từ trường hoặc, hiếm hơn, ở một người bệnh đang được tiến hành TPN với insulin mà nhiễm khuẩn huyết được điều trị khỏi.

Tăng amoni-máu và một cảnh tượng giống bệnh não gan có thể xảy ra ở những người bệnh đã được tiêm truyền một hỗn hợp gồm các acid amin thiết yếu mà có ii hoặc không có arginin. Ở những người bệnh này phải thận trọng chỉ nên tiêm truyền ít nitơ mà thôi.

Tăng triglycerid máu có thể xảy ra nếu nuôi dưỡng quá mức. Cần giảm lượng calo toàn phần và ngừng truyền lipid.

**Rối loạn điện giải** Quá trình đồng hóa di kèm sự lấy đi (uptake) kali, magie và phospho từ tế bào. Điều này có thể dẫn tới hạ kali-máu, hạ magie-máu và hạ phosphat-máu. Giảm phosphat máu có thể gây mất định hướng, co giật và hôn mê vì nó làm nồng độ 2, 3 - diphosphoglyceryl trong hồng cầu (2 - 3, DPG) và làm giảm chuyển giao oxy cho các mô. Các dị thường này không được dễ xảy ra khi dùng các hỗn hợp được trình bày trong bảng 75-2 và phải được giám sát đúng đắn.

**Cân bằng acid-basơ** Chuyển hóa các acid amin có biến thành các dạng clorua của chúng dẫn tới việc sản sinh ra các proton và clorua mà nếu không được hấp - hóa sẽ làm tích tụ và gây nhiễm toan tăng clo-máu. Vì lý do này, hết thảy mọi hỗn hợp

acid amin thông dụng đều có chứa natri acetat. Việc chuyển đổi acetat thành bicarbonat là để làm chất đậm cho các proton do quá trình chuyển hóa các acid amin cơ bản tạo ra. Do vậy, các rối loạn cân bằng acid-basơ sẽ không xảy ra trừ phi có tình trạng mất bicarbonat từ các nguồn khác, chẳng hạn như là chảy hoặc trừ phi xuất hiện nhiễm toan do acid lactic.

**Bệnh gan** Tăng nhẹ hoạt độ phosphataza kiềm và aminotransferaza trong huyết thanh là hiện tượng phổ biến (70 đến 90 %) trong khi tiến hành TPN và thường là không đi kèm vàng da. Những biến cố này hay xảy ra ở người bệnh được truyền các dung dịch glucose - điện giải hoặc những người bệnh nuôi bằng đường miệng cũng như những người bệnh được nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột, gọi ra rằng TPN chỉ là một yếu tố gây ra các biến cố này. Trong một số ít trường hợp (1,5 đến 2 %) vàng da và ứ mật xuất hiện với thương tổn nhẹ tế bào gan; tăng bilirubin-máu là hiện tượng phổ biến ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết. Những rối loạn nhẹ chức năng gan không có hậu quả gì song nhiễm khuẩn huyết phải được điều trị thỏa đáng.

Trong thời gian tiến hành TPN, tình trạng "cận lỏng" tích tụ trong túi mật và có thể gây tắc mật, ở một số người bệnh, sau khi cắt bỏ túi mật thì hết vàng da mặc dù vẫn tiếp tục nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột.

Có thể xuất hiện gan to, đau, nhiễm mủ nếu cho quá thừa calo đưa vào và thay 50 % bằng lipid. Bệnh sinh hình như là do truyền một phần carbohydrate được tiêm truyền thành chất béo. Chất béo tích lũy trong gan dưới dạng triglycerid. Giảm hoặc thay thế carbohydrate được tiêm truyền sẽ làm giảm thoái hóa mỡ gan.

**Tăng calci-máu và viêm tụy** Viêm tụy có kèm tăng calci-máu có thể xuất hiện trong khi tiến hành TPN. Có thể điều trị bằng cách loại trừ vitamin D ra khỏi dung dịch tiêm truyền.

**Bệnh chuyển hóa xương** Ở một số người bệnh được nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột, đã xuất hiện nhuyễn xương và loãng xương làm đau và gãy xương. Cơ chế gây ra các thay đổi này chưa rõ.

## 76. THIẾU VÀ THỪA VITAMIN<sup>(\*)</sup>

Vai trò của các vitamin trong bệnh态 đã thay đổi trong vài thập kỷ nay. Những trường hợp chỉ thiếu hụt một vitamin không thời hiện nay hiếm hoi hành ở địa phương, ngay cả tại các quốc gia đang phát triển, mà thay vì nó xuất hiện hoặc như một phần của các trạng thái suy dinh dưỡng, như một hậu quả của thói ăn uống dở hơi, như một biến chứng của bệnh ngày càng lan rộng như kẽm hấp thu chẳng hạn, như một biến chứng của liệu pháp phẫu thuật như tiêm phôi máu hoặc nuôi hoà toàn ngoài đường ruột, hoặc là hậu quả của một sai sót chuyển hóa bẩm sinh. Thực tế, các rối loạn do thừa vitamin giờ đây còn phổ biến hơn là rối loạn do thiếu vitamin nữa.

Trong việc xem xét sinh lý bệnh học các vitamin, có nhiều điểm đáng phải nhấn mạnh.

(1) Có sự thật là: các hợp chất hữu cơ không thể được tổng hợp bên trong cơ thể và là các nhân tố cần có trong chế độ ăn, là hoa quả của các biến dị nên việc cung cấp các vitamin trong chế độ ăn là một hình thức tri liệu đối với sai sót chuyển hóa bẩm sinh. Trong một số trường hợp như năng lực tổng hợp thiamin bị hạn chế thì như cầu là phổ biến đối với nhiều, nếu không phải là tất cả các súc vật, và biến dị buộc phải xuất hiện sớm trong quá trình tiêu hóa; trong các trường hợp khác, như khuyết tật một gen duy nhất ngăn cản tổng hợp acid ascorbic, chẳng hạn, thì loài người chỉ chịu sống khuyết tật với một số ít chủng loại khác như chuột lang chẳng hạn.

(2) Đặc điểm giúp phân biệt các vitamin với các thành tố hữu cơ thiết yếu khác trong chế độ ăn là ở chỗ vitamin chỉ cần một lượng nhỏ ngược lại với các yếu tố tương đối lớn các acid amin thiết yếu và các acid béo thiết yếu. Đây là một hệ quả của sự thật là chức năng các vitamin không phải là các khối xây dựng nên tổ chức tế bào hoặc là cơ chất của sự sản sinh năng lượng mà dùng hơn là các nhóm thay thế đối với các thành phần vi lượng của mô hoặc như là các đồng yếu tố xúc tác các phản ứng sinh học giống phần lớn các yếu tố xúc tác, chúng chỉ cần với số lượng nhỏ.

(3) Thiếu hụt một số vitamin chưa bao giờ được

mô tả ở người cả (ví dụ acid pantothenic) hàm ý rằng các vitamin này hoặc có khắp nơi trong các nguồn thực phẩm hoặc được dự trữ trong cơ thể hữu hiệu đến mức tình trạng thiếu hụt chỉ có thể biểu hiện, nếu có, trong bối cảnh một tình trạng thiếu hụt hỗn hợp dinh dưỡng và vitamin.

(4) Nghiên cứu là một cái nền trên đó xuất hiện thiếu tình trạng thiếu vitamin tại Hoa Kỳ. Đây là hậu quả của nhiều yếu tố đan cài vào nhau như ăn kém, giảm hấp thu nhiều, giảm dự trữ vitamin, và trong một số trường hợp tạo điều kiện gây bệnh cho các yếu tố di truyền. Trong các trường hợp nghiên cứu không đi kèm một tình trạng già tăng bệnh (ví dụ bệnh pellagra) thì bệnh cần rõ ràng này còn phức tạp hơn là một tình trạng thiếu hụt đơn thuần.

(5) Các biện pháp hóa sinh để chứng minh thiếu hụt vitamin khi có nghi ngờ, thì bị hạn chế và vai trò của thiếu hụt vitamin trong các trạng thái bình thường không được nhận biết vì liệu pháp vitamin không đặc hiệu là phần thường có trong việc chăm sóc hỗ trợ thông thường. Như vậy là, việc hiểu biết các biểu hiện thiếu vitamin và một dấu hiệu rõ ràng nghỉ ngờ nào đó trên lâm sàng là điều mấu chốt để xem xét chẩn đoán và việc chứng minh có một đáp ứng với liệu pháp thay thế có thể là cách đáng tin cậy nhất để xác định một chẩn đoán.

(6) Tình trạng tiêu thụ vitamin quá thừa đang tràn lan có thể là hậu quả gián tiếp của tập quán ăn uống hoặc, phổ biến hơn là hậu quả của chủng chủng tiêu. Đặc tính của vitamin A và vitamin D tan trong mỡ từ lâu đã được xác định, còn các bội chủng nhiễm độc do các vitamin tan trong nước gây ra thì chưa được nhận quán và ít mang tính đặc trưng hơn.

### CÁC TÌNH TRẠNG THIẾU HỤT

#### Niacin (BỆNH PELLAGRA)

**Hỗn sinh học:** Niacin là tên chung của acid nicotinic (acid 3-pyridinecarboxylic) và các dẫn chất biểu lộ hoạt tính dinh dưỡng của acid nicotinic (hình 76-1) - theo một nghĩa nào đó, niacin không phải là một vitamin là vì nó có thể được thành hình từ acid amin thiết yếu tryptophan. Ở người, một lượng trung bình chừng 1mg niacin được tạo ra từ 60mg tryptophan có trong chế độ ăn. Do vậy cần quan tâm tới việc số lượng xem thành phần tryptophan cũng như khẩu phần niacin trong chế độ ăn có thỏa đáng hay chưa. Nhiều thực phẩm, nhất là ngũ cốc, chứa các dạng niacin gần với nhau mà vitamin không sẵn sàng được sử dụng về mặt dinh dưỡng.

(\*) Về vitamin C, xin xem chương 337, và về các vitamin tro muối, xem chương 285.

Hình 76-1. Cấu trúc và các chức năng chính của một số vitamin có kèm các chứng bệnh ở người.

VITAMIN	DẢN CHẤT CÓ HOẠT TÍNH HOẶC DẠNG DỒNG YẾU TỐ	CHỨC NĂNG CHÍNH
NIACIN	Nicotinamid Adenin Dinucleotid phosphat (NADP) và Nicotin Adenin Dinucleotid (NAD)	Coenzym đối với Các phản ứng oxy-hiđrô và khử
THIAMIN	Thiamin diphosphat	Coenzym để tách các chuỗi Carbon-Carbon
PYRIDOXIN	Pyridoxal phosphat	Dòng yếu tố đối với các enzym của chuyển hóa acid amin
RIBOFLAVIN	Flavin mononucleotid (FMN) và Flavin Adenin Dinucleotid (FAD)	Dòng yếu tố đối với các phản ứng oxy hóa - khử và nhóm thay thế gần dòng hóa trị đối với một vài enzym
ACID ASCORBIC	Acid ascorbic và Acid dehydroascorbic	Tham gia như một Chất khử trong nhiều phản ứng oxy hóa sinh học
VITAMIN A	Retinol, Retinal và acid retinoic	Tạo thành các protein dạng caroten (nhịn) và glycoprotein (chức năng về bảo vệ biểu mô)
VITAMIN E	Tocopherol	Kháng tác nhân oxy - hóa
VITAMIN K	Menadionin	Dòng yếu tố cho quá trình carboxyl hóa sau chuyển của nhiều protein kế cù các yếu tố đông máu thiết yếu

người ta còn hiểu rất ít về sự hấp thu, sự phân bố trong các mô tế bào và sự chuyển hóa của loại vitamin này - chừng một phần sáu lượng vitamin này bị khử carbonyl - hóa, và phần còn lại được bài xuất ra nước tiểu dưới dạng sản phẩm methyl-hóa, phần lớn là N-methylnicotinamid và các dẫn chất của nó.

**Có chế tác dụng** Niacin là hợp phần then chốt của nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP) là những co-enzym đối với nhiều phản ứng oxy hóa - khử.

**Nhu cầu** Các nhu cầu và khẩu phần được khuyến nghị về niacin trong ngày được liệt kê trong các bảng 70-1 và 70-2. Ngoài ra với phần lớn các vitamin, nhu cầu niacin có vẻ không tăng khi có thai. Nhu cầu này trước hết được quyết định bởi thành phần acid amin trong chế độ ăn.

**Thiếu hụt thực nghiệm** Sau khi thực nghiệm cho một chế độ ăn thiếu niacin và tryptophan thì lượng bài xuất các sản phẩm chuyển hóa của niacin trong nước tiểu đạt các trị số tối thiểu ( $< 1,5$  mg trong ngày) sau 1 tới 2 tháng và được duy trì bằng định sau đó: các dấu hiệu thiếu hụt xuất hiện trên lâm sàng chẳng bao lâu sau, khi sự bài xuất trở nên ổn định ở mức thấp và gồm các triệu chứng viêm da, viêm lợi, viêm miệng, là chảy, viêm trực tràng, suy giảm tâm trí, đau bụng, viêm âm đạo, khó huỷ và mất kinh, là những dấu hiệu tương tự như trong bệnh pellagra.

#### Thiếu hụt biểu hiện trên lâm sàng

Bệnh pellagra trước đây là một bệnh lưu hành địa phương ở Nam Hoa Kỳ và nhiều nơi khác trên thế giới. Bệnh lưu hành địa phương này thường đi kèm ăn nhiều ngô (ngô bắp ở Mỹ) và có thể điều trị khỏi bằng niacin; tuy vậy, sự thè lì nhiều cù dàn đồng đáo tồn tại với một chế độ ăn mà ngô và nguồn cung cấp protein chính song lại không mắc bệnh pellagra hám ý rằng mối quan hệ giữa việc ăn ngô với sự xuất hiện bệnh pellagra không phải là trực tiếp. Do vậy, quan niệm về bệnh sinh của pellagra đã phát triển từ bệnh sinh của một thiếu hụt vitamin do thiếu hoặc một thiếu hụt hỗn hợp của tryptophan và niacin sẵn có trong chế độ ăn nói một bệnh cần phức tạp hơn. Bệnh có thể do mất tính trạng mất cân bằng acid amin trong chế độ ăn, lượng đường đường niacin (niacin và tryptophan có sẵn) trong

mặc dù thấp, như không thấp hơn lượng niacin có trong các ngũ cốc có ở những vùng không xuất hiện bệnh pellagra. Hơn nữa, thành phần leucin cao trong nhiều thứ ngũ cốc thông thường, song các loại ngũ cốc lì thi chứa leucin ít hơn, những thành phần tryptophan và niacin thi tương đương. Thực nghiệm nuôi chó bằng một chế độ ăn nhiều ngũ cốc thông thường, hoặc một chế độ ăn nhiều ngô lì có bổ sung leucin thấy xuất hiện bệnh pellagra, còn những con chó chỉ ăn ngô lì đơn thuần thi không. Dù kiện này đoán chừng có thể cài nghĩa được tại sao bệnh pellagra lại có thể phát sinh từ một chế độ ăn nhiều hạt kê, mà trong loại thực phẩm này có thành phần leucin tương đương với ngô nhưng leucin và tryptophan lại tương đương với gạo. Người ta cho rằng leucin ức chế tổng hợp acid nicotinic mononucleotid và do vậy ức chế quá trình tổng hợp NAD và NSDP. Do vậy, sự xuất hiện triệu chứng "thiếu hụt" niacin có thể tùy thuộc thành phần acid amin của phần còn lại của chế độ ăn cũng như tùy thuộc lượng vitamin và các chất tiền thân của nó được ăn vào - khả năng thứ hai là ngô đem xay ảnh hưởng đến tính khả dĩ sinh học của niacin trong ngũ cốc. Một khác, việc xử lý ngô bằng chất kiềm trong việc chế biến thực phẩm ở châu Mỹ La Tinh có thể dùng để thủy phân acid nicotinic đã được gắn và dễ bắt hoạt các độc tố khả dĩ tích tụ trong các hạt dự trữ bị ô nhiễm nấm mốc. Một khác, khử mầm ngũ cốc trong tiến trình xay hạt thường lệ tại Hoa Kỳ có thể ức chế việc giải phóng niacin đã gắn. Tác dụng của các cách xử lý này có thể là để ngăn ngừa hoặc tạo điều kiện phát sinh bệnh pellagra nếu ngô là thực phẩm chính.

Bất luận nguyên nhân ra sao, bệnh này lưu hành địa phương đã biến mất trung hợp với việc cải thiện giáo dục dinh dưỡng và bổ sung rộng rãi các hạt ngũ cốc có niacin. Hiện thời, bệnh chỉ còn là một biểu hiện hán hữu của hai bệnh ảnh hưởng sâu sắc đến chuyển hóa tryptophan, hội chứng dạng carcinoma trong đó có tới 60 phần trăm tryptophan được di hóa theo con đường mà thông thường là một con đường chuyển hóa phụ (xem chương 303), và bệnh Hartnup (xem chương 307), một rối loạn di truyền trong đó nhiều acid amin kể cả tryptophan kém được hấp thu trong chế độ ăn. Trong cả hai trường hợp rối loạn, pellagra là do tình khả dĩ của các đường lượng niacin hữu hiệu và có thể chữa khỏi bằng dùng liều cao vitamin.

Pellagra là một bệnh lâm sàng mòn mạn tính, trong thể diễn hình có kèm viêm da, sa sút trí tuệ và tiêu chảy. Viêm da xuất hiện cả hai bên, đổi màu, tại những nơi tiếp xúc với ánh nắng và do cảm thụ với ánh sáng. Những thay đổi tâm trí ít kín đáo hơn; mệt mỏi, mất ngủ, và vô cảm có thể xảy ra trước khi xuất hiện bệnh nào với biểu hiện đặc trưng là tú tần, mất định hướng, hư giác, mất trí nhớ, và vô tình, loạn thần thực thể thực sự. Dị cảm, và viêm da dày thần kinh có thể do thiếu hụt các vitamin khác cùng tồn tại. Tiêu chảy, nếu xuất hiện là do viêm lan tỏa các bể mật niêm mạc; các dị thường niêm mạc khác gồm không có dịch vị, viêm lưỡi, viêm miệng và viêm âm đạo. Bệnh diễn biến tuần tiến suốt cả nhiều năm, và chết thường do các biến chứng thủ phát.

Mối liên quan giữa chức năng các co-enzym NAD và NADP đã biết với dù loại các triệu chứng này chưa được xác định. Nồng độ NAD và NADP trong hồng cầu ở người bệnh pellagra thấp hơn so với người bình thường, song vai trò các co-enzym này thay đổi với nhiều phản ứng trong chuyển hóa trung gian tối mức thiếu hụt nghiêm trọng các co-enzym này là không hòa hợp với đời sống. Những thay đổi tâm trí trong bệnh pellagra có thể là do giảm thiểu quá trình chuyển đổi tryptophan thành serotonin.

Không có thể thử nghiệm hóa sinh nào có giá trị chẩn đoán cả nên chẩn đoán phải dựa trên nghi vấn lâm sàng và đáp ứng với trị liệu thay thế. Như đã nói ở trên, mức bài xuất trong nước tiểu các sản phẩm chuyển hóa của acid nicotinic và tryptophan thấp hơn mức trung bình song không thấp hơn ở người bệnh suy dinh dưỡng (hàng 71-4). Các nồng độ tryptophan huyết tương và NAD và NADP trong cầu cũng thấp. Những thường tồn đặc trưng da là tăng sừng hóa, tăng sắc tố mờ và bong da.

Dùng liều nhỏ niacin (10 mg mỗi ngày) để đối phó với thiếu hụt tryptophan trong chế độ ăn là đủ để điều trị khỏi bệnh pellagra lùa hành ở địa phương. Có thể cần tới các liều cao (40 đến 200 mg mỗi ngày) trong bệnh Hartnup và trong hội chứng dạng carcinoma.

#### BỆNH TÊ PHỦ (THIẾU HỤT THIAMIN)

**Hóa sinh học** Thiamin chứa một nửa là pyrimidin, một nửa là thiazol gắn vào nhau bằng một cầu methylen (hình 76-1). Vitamin này thường không được tổng hợp bởi nhiều loại cây và vi sinh vật song

thông thường không được tổng hợp ở các vật. Tuy vậy, chuột cống và chim câu nuôi bằng một chế độ ăn không có thiamin có thể được bảo vệ khỏi thiếu hụt bằng dùng liều cao một nửa là pyrimidin và một nửa là thiazol, điều này gợi ra có một chút khả năng cấp đổi các đơn vị phụ với nhau. Lượng nhỏ vitamin có thể được tổng hợp do các vi khuẩn trong một thiamin được hấp thu cả bằng quá trình chuyển vận chủ động lẫn khuếch tán bị động. Năng lực hấp thu vitamin ở ruột người giới hạn chừng 5 mg mỗi ngày. Chừng 25 đến 30 mg được dự trữ trong cơ thể, 80 phần trăm dưới dạng thiamin diphosphat, 10 phần trăm dưới dạng thiamin triphosphat, và phần còn lại là thiamin monophosphat tự do. Những lượng lớn hiện diện trong cơ xương (chừng một nửa lượng dự trữ trong cơ thể), tim, gan, thận và não. Một số các enzym thiaminata khử hoạt thiamin bằng cách tách vitamin thành hai bộ phận cấu thành. Nhiều sản phẩm chuyển hóa được bài xuất trong nước tiểu, nhất là bản thân thiamin (được các ống thận chế tiết), một dẫn chất acetyl-hóa và các sản phẩm di-hóa cuối cùng, chủ yếu là các dẫn chất của thiazol acetat và pyrimidin carboxylat.

**Cơ chế tác dụng** Thiamin diphosphat tác động như một co-enzym đối với nhiều phản ứng làm tách các cầu nối carbon-carbon; phản ứng khử carboxyl-hóa oxy-hóa các acid alpha-keto (pyruvat và alpha-keto glutaric) và các keto tương tự của leucin, isoleucin và valin và phản ứng transketolase trong các đường chuyển hóa pentosa phosphate. Nhiều dạng thiếu hụt thiamin là kết quả của sự ức chế các phản ứng enzym này và/hoặc sự tích tụ các sản phẩm chuyển hóa gắn đó. Thiamin có thể cũng có một số vai trò đặc hiệu trong các neuron đặc lập của chức năng co-enzym của nó trong chuyển hóa tổng quát; thiamin và este của nó hiện diện trong các màng trực thần kinh, và kích thích điện các dây thần kinh tác động đến quá trình thủy phân và giải phóng thiamin diphosphat và triphosphat.

**Nhu cầu** Khẩu phần hàng ngày về thiamin được khuyến nghị đã được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2. Vitamin này được phân phối rộng rãi trong thực phẩm và chỉ không có trong dầu, chất béo, sẩn và đường tinh chất. Trong các sản phẩm rau củ, vitamin phần lớn dưới dạng thiamin. Vỏ ngoài các hạt ngũ cốc đặc biệt giàu vitamin; do vậy gạo may đã mất đi nhiều thiamin. Trong các mô tế bào động vật, thiamin phần lớn hiện diện dưới dạng este

phosphate. Các este được khử phosphoryl-hóa bởi các men phosphataza trong ruột, nên chia có vitamin tự do là được hấp thu mà thôi. Nếu nấu chín trên 100 ° C sẽ làm mất khá nhiều vitamin.

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa và hấp thu của vitamin (và do vậy ảnh hưởng đến nhu cầu hàng ngày). Một yếu tố là sự hiện diện các men thiaminaza trong các thực phẩm gồm cá tươi, con trai, rau và một số sinh vật sống và trong các vi sinh vật ở đại tràng. Yếu tố thứ hai, các nhu cầu hàng ngày giảm nếu khẩu phần ăn phần lớn là chất béo và tăng nếu còn nhiều carbohydrate. Nhu cầu tăng khi mang thai, khi cho con bú, trong nhiễm độc tuyển giáp và khi sốt cao. Thiamin sẽ mất nhiều hơn khỏi cơ thể khi dùng thuốc lợi tiểu, thẩm phân mủ, thẩm phân màng bụng và tiêu chảy. Có khuyến nghị hấp thu ở ruột trong các trạng thái kém hấp thu, nghiên rượu, suy dinh dưỡng mạn tính và thiếu hụt acid folic.

**Gây tiêu kiệt thực nghiệm** Tiếp theo cho một chế độ ăn không có thiamin trong nước tiều giảm đi 5 phần trăm so với trị số chứng sau một tuần, và bài xuất pyrimidin và các sản phẩm di-hóa thiazol, của thiamin vẫn không thay đổi trong cả một tháng. Điều này chỉ ra rằng kho dự trữ thiamin trong cơ thể được sử dụng dần dần trong cả một thời kỳ ăn thiếu.

Nội trong một tuần sau khi cho một chế độ ăn thiếu thiamin, ở các con vật thực nghiệm xuất hiện nhịp tim nhanh lác ngắt, tiếp theo là tình trạng suy yếu, giảm các phản ứng gân tarsus, và (trong một số con vật thực nghiệm) một chứng bệnh thần kinh cảm giác. Các triệu chứng chủ yếu gồm khó chịu toàn thân, nhức đầu, buồn nôn và đau các cơ. Sự xuất hiện các triệu chứng này diễn ra song song với một tình trạng giảm hoạt tính men transketolaza trong hồng cầu. Nội trong một tuần sau khi bỏ thiamin (2 mg trong ngày) bắt thấy các triệu chứng上述 đều biến mất và các triệu chứng chủ yếu cũng cũng mất đi sau 2 tuần. (Thực nghiệm gây tiêu hụt thiamin trên người chưa bao giờ được thực hiện với mức làm xuất hiện các triệu chứng nặng ở mao hoặc tim mạch).

**Biểu hiện thiếu hụt trên lâm sàng** Tại các quốc gia phát triển, thiếu hụt thiamin xảy ra ở người nghèo nàn hoặc những người ăn chay, hoặc trong tối cảnh các tình huống lâm sàng đặc biệt, chẳng hạn như thẩm phân màng bụng mạn tính, thẩm phân mủ, cho ăn lại sau khi nhện đốt, hoặc sau khi điều

trị bằng glucoza cho những bệnh nhân bị tiêu kiệt thiamin nhưng không có triệu chứng. Tại các nước đang phát triển, bệnh này thường do tiêu thụ gạo xay hoặc các thực phẩm có chứa các men thiaminaza hoặc (có thể) cả các yếu tố kháng thiamin khác nữa. Số xuất hiện thiếu hụt thiamin ở những người nghiên cứu mạn tính là do ăn thiếu thiamin, giảm hấp thu và tích trữ thiamin, tăng phá hủy thiamin phosphat và do tiêu hao năng lượng mức độ khác nhau. Tuy vậy, các biểu hiện lâm sàng chỉ xuất hiện ở một bộ phận những người nghiên cứu và những người thiếu dinh dưỡng mạn tính khác. Các yếu tố di truyền có thể liên quan đến tình trạng để cảm thụ. Chẳng hạn, trong các tế bào xú non nuôi cấy từ những người bệnh có hội chứng Wernicke-Korsakoff, men transketolaza cần thiamin gần thiamin diphosphat chỉ với mức độ một phần mười so với nhóm chứng. Điều phát hiện này hàm ý một tình trạng đa hình thái di truyền học không bộc lộ trên lâm sàng nếu chế độ ăn thỏa đáng song sẽ biểu hiện nếu ăn thiếu thiamin.

Hai biểu hiện chính của thiếu hụt thiamin dinh tú tới hệ tim mạch (hình tế phù thắt ối, và hệ thần kinh (tế phù thắt khô và hội chứng Wernicke - Korsakoff). Người bệnh điển hình có các triệu chứng hỗn hợp dinh tú đến cả hệ tim mạch và thần kinh, song thường đơn thuần, thẻ viêm da dày thần kinh đơn thuần và hình thái não đơn thuần cũng thấy xuất hiện. Các yếu tố quyết định tính ưu thế tương đối của các biểu hiện này có liên quan một phần đến thời lượng và mức độ thiếu hụt, mức độ gắng sức và lượng calo ăn vào - nỗ lực thể lực ghe gớm, ăn nhiều carbohydrate và mức thiếu hụt mạn tính vẫn phải tạo thuận lợi cho tế phù thắt ối, có ít hoặc không có viêm dày thần kinh ngoại biên, trong khi cũng thiếu hụt như vậy nhưng ăn hạn chế calo và bất hoạt thường đổi lại tạo thuận lợi cho xuất hiện tế phù thắt khô.

**Bệnh tế phù tim** có ba rối loạn sinh lý quan trọng: (1) giãn mạch ngoại vi dẫn tới một trạng thái cung lượng cao; (2) suy cơ tim hai thất, và (3) ứ natri và nước dẫn tới phì. Trong thể mạn tính, giãn mạch ngoại vi làm tăng nối tĩnh động- tĩnh mạch, thời gian tuần hoàn nhanh nhịp tim nhanh, tăng cung lượng tim và một tình trạng được đặc trưng bởi tăng áp lực tĩnh mạch ngoại vi, tăng áp lực cuối tim như thất, trai, giảm chiết xuôi oxy động mạch, ứ natri và phì. Lượng máu hỗn loạn (giảm lưu lượng máu tối

não và thận và tăng lưu lượng máu tối tim) là hiện tượng phổ biến. Cung lượng tim già tăng thành thử dù sức cản mạch ngoại vi giảm song công tâm thất, áp lực động mạch và áp lực động mạch phổi bị vẫn có chiều hướng tăng. Có thể có biểu hiện tăng huyết áp nhất thời hoặc hoặc biểu hiện xấu đi do tăng huyết áp trong khi bù lại thiamin, đại để là do đóng các nốt tắc động tĩnh mạch và quá tải tạm thời thể tích.

Trong tê phù tim mạch tối cấp (narc nhẹ), thường tồn tại tim là nét trung tâm của một tiến trình trong đó khô thở nặng, vất vả, và lo âu tinh thần đều tái truy tim mạch cấp và tử vong nội trong vài giờ tới vài ngày. Các phát hiện thực thể gồm xanh tim các chi, tim nhanh cực độ, tim to rõ, gan to, tĩnh mạch cổ nổi. Áp lực tĩnh mạch tăng, và thời gian tuần hoàn tăng. Vì diễn biến tối cấp nên có thể không có phù hoặc phù nề. Tiêm thiamin nhanh chóng khôi phục sức cản mạch ngoại vi, song cải thiện tình trạng cơ tim có thể là chậm thành thử xuất lượng tim có thể ở mức thấp trong khi đang điều trị.

Có ba kiểu ảnh hưởng tới hệ thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi, bệnh não Wernicke (tê phù não) và hội chứng Korsakoff. Trong kiểu bệnh thần kinh ngoại vi, người bệnh có thể đau hoặc không và nét đặc trưng là rối loạn đổi xứng cảm giác, vận động và hoạt động phản xạ ảnh hưởng đến các phần ngoại vi nhiều hơn là các phần gốc các chi. Thường tồn tại là một tình trạng thoái hóa không do viêm của các lớp vỏ myelin. Khô có thể phân biệt rõ giữa chứng bệnh này với cũ gọi là bệnh thần kinh do nghiên rò rỉ dựa vào tiêu chuẩn làm sáng hoặc tiêu chuẩn thần kinh học.

Bệnh não Wernicke thường xuất hiện theo một trình tự và gồm các triệu chứng nôn, rung giật nhãn cầu (ngang nhiều hơn dọc), liệt các cơ thẳng dẫn tới liệt vận động một bên hoặc hai bên (và giảm đi trong rung giật nhãn cầu), sốt, thất điệu, và biến đổi tâm trí toàn diện mà tính có đưa đến một trạng thái ý thức u ám và có thể tiến dần đến hôn mê và chết. Bệnh được cải thiện sau khi điều trị bằng thiamin mặc dù có thể bắt ngay xuất hiện hội chứng Korsakoff. Do vậy, liệt mắt được điều trị khỏi, rung giật nhãn cầu cải thiện được một nửa, thất điệu giảm hoặc mất đi chứng hai phần ba, và tình trạng u ám ý thức biến mất thay bằng hội chứng Korsakoff. Hội chứng này gồm mất trí nhớ về sau giảm năng lực học tập, và (thường thường) chứng bị chuyên (nói lại những

kinh nghiệm tưởng tượng để lắp lỗ trống trong ký ức). Người bệnh thường tinh túc và có đáp ứng và không bộc lộ một khuyết tật nào trong hành vi cả. Chỉ có thể mong đợi hồi phục trong một nửa số trường hợp hội chứng Korsakoff.

Tóm lại, bệnh não Wernicke và bệnh loạn tâm thần mất trí nhớ của hội chứng Korsakoff không phải là những sự kiện cách rời nhau, thay vì sự thay đổi các dấu hiệu nhân cầu và thất điệu, sự biến đổi trạng thái ý thức u ám thành hội chứng mất trí nhớ là những giai đoạn kế tiếp nhau trong quá trình hồi phục một bệnh duy nhất mà thôi. Những đặc điểm làm sáng, chuẩn đoán phân biệt, tiến triển và giải phẫu bệnh lý bệnh tê phù não được bàn luận chi tiết trong chương 349.

Có đủ loại các thử nghiệm sinh hóa để phát hiện thiếu hụt thiamin, gồm định lượng thiamin, pyruvat, alpha-ketoglutarate, lactate và glycylate trong máu; định lượng thiamin và các sản phẩm chuyển hóa thiamin trong nước tiểu; một thử nghiệm gãy quá khứ thiamin, và định lượng methylhydrazine trong nước tiểu. Thử nghiệm đáng tin cậy nhất là định lượng hoạt độ men transketolaza trong máu toàn phần hay trong hồng cầu. Bất cứ một sự tăng cường hoạt tính enzym nào do bổ sung thiamin diphosphat (TPP) đều quy cho là do tác dụng của TPP (biểu thị bằng ti lệ phần trăm). Nếu hoạt độ enzym tăng quá 15 phần trăm do bổ sung thiamin phosphat, thì sự thiếu hụt sau đó có thể sẽ xảy ra (hàng 17-4). Vì tính khả biến trong hoạt độ của men nên việc định lượng riêng rẽ các nồng độ men transketolaza là không giúp ích được gì, song nếu chứng minh rằng có giá tăng hoạt độ sau khi điều trị đi đôi với một sự kích thích có ý nghĩa *in vitro* bằng cách cho thêm thiamin diphosphat trước khi điều trị, thì điều này gợi ra sự hiện diện của thiếu hụt thiamin.

Một tiêu chuẩn khác để chẩn đoán là đánh giá đáp ứng làm sáng khi điều trị bằng thiamin. Triệu chứng làm sáng có thể được cải thiện một cách ngoạn mục trong bệnh tê phù não, và có thể quan sát thấy tăng huyết áp và giảm tim sốt tim nội trong 12 giờ sau khi khởi sự trị liệu. Liều bồi nhiêu tăng và giảm kích thước tim có thể thấy rõ nỗi trong 1 đến 2 ngày.

Khiến trường điều trị bằng thiamin được chỉ định nếu có chẩn đoán hoặc nghi bệnh tê phù. Phải tiêm bắp mỗi ngày 50 mg trong nhiều ngày, sau đó có

thể cho uống mỗi ngày 2,5 đến 5mg. Những liều cao thường không được hấp thu ; Tất cả các bệnh nhân còn phải được điều trị bằng các vitamin tan trong nước khác nữa.

**Các sai sót chuyển hóa bẩm sinh đáp ứng với thiamin** Một số các sai sót chuyển hóa bẩm sinh đáp ứng với thiamin đã được mô tả, trong đó người bệnh đáp ứng với liều được lý thiamin. Các bệnh này gồm bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu không lõi đáp ứng với thiamin mà cơ chế chưa được biết, bệnh nhiễm toxin do acid lactic đáp ứng với thiamin, do giảm hoạt độ men pyruvate carboxylaza trong gan, bệnh ketocacid niệu có hành ngang đáp ứng với thiamin, do giảm hoạt độ một men ketocacid dehydrogenaza; và bệnh thất điều tiêu não cách hắc có thể do một men pyruvate dehydrogenaza dị thường. Ngoài ra, bệnh não hoại tử bán cấp, một rối loạn tự thân lận (bệnh Leigh) có thể liên quan đến một tình trạng giảm lượng thiamin phosphat trong mô thần kinh; một yếu tố đã được phân lập từ nước tiểu của những bệnh nhân. Như vậy nó ức chế enzym tổng hợp thiamin phosphat. Tuy vậy đáp ứng làm sáng của người mắc bệnh Leigh đối với các liều được lý vitamin tố ra không đáng kể.

#### PYRIDOXIN (VITAMIN B6)

**Hóa sinh học** Hoạt tính sinh học của nhóm vitamin B6 được bộc lộ bằng pyridoxin, pyridoxal và pyridoxamin và các este 5-phosphat của chúng (hình 76-1). Dạng co-enzym là pyridoxal 5-phosphat và các hợp chất khác nhau ở hoạt tính của chúng chuyển thành pyridoxal 5-phosphat. Vitamin này được phân bố rộng rãi và giống nhau trong hết thảy các thực phẩm. Thịt, gan, thực vật và các hạt ngũ cốc toàn phần là trong số các nguồn cung cấp nhiều nhất.

**Cơ chế tác dụng** Pyridoxal phosphat tác động như một đồng yếu tố đối với nhiều enzym có dinh dưỡng tới chuyển hóa acid amin, gồm các men transaminaza, synthetase và hydroxylaza. Ở người, vitamin này có một tầm quan trọng đặc biệt trong chuyển hóa tryptophan, glycine, serine, glutamine và các acid amin có chứa sulfua. Pyridoxal phosphat cũng cần cho quá trình tổng hợp chất tiền thân của heme là acid delta aminolevulinic. Phần lớn các kho dự trữ pyridoxin trong cơ thể là trong men phosphorylaza của cơ, nơi nó có chức năng ổn định enzym thay vì là một tác nhân xúc tác. Nó cũng

đóng một vai trò chưa được hiểu rõ trong tinh trùng phản ứng kinh, có thể xem như một hậu quả của tác động của nó trong các phản ứng chuyển sulfua hoặc trong chuyển hóa acid gamma-aminobutyric.

**Nhu cầu** Các nhu cầu được khuyến nghị hàng ngày được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2. Thậm chí còn lớn hơn phần lớn các vitamin, nhu cầu này gia tăng khi có thai và khi uống các estrogen. Trong cả hai trường hợp, các sản phẩm chuyển hóa dị thường của tryptophan đều được bài xuất trong nước tiểu nên có thể ngăn chặn hiện tượng này bằng cách bổ sung pyridoxin. Estrogen ức chế vai trò pyridoxin còn có thể gia tăng nếu ăn nhiều protein. Uống ethanol sẽ làm cản trở chuyển hóa pyridoxal phosphat, là vi sản phẩm chuyển hóa của ethanol là acetaldehyde tách coenzym khỏi các protein do vậy làm tăng quá trình dị hóa.

**Thực nghiệm gây tiêu hụt vitamin** Cho một chế độ ăn thiếu pyridoxin sẽ gây tiêu hụt biểu lộ bằng dấu hiệu hóa học (tăng acid xanthurenic và giảm pyridoxin trong nước tiểu) nội trong một tuần lễ. Các sóng dị thường trên điện não đồ có thể thấy rõ nội trong 3 tuần và một số đối tượng thực nghiệm lên các cơn động kinh lòn, ngoài ra thiếu hụt bằng cách cho chất đối kháng là desmopyridoxin gây viêm da tăng tiết chất nhầy, chưng khô mắt môi, viêm lưỡi, buốt nôn, nôn, suy yếu và hoa mắt chóng mặt.

**Thiếu hụt làm sảng** Sự hiện diện vitamin rộng rãi trong thực phẩm có thể là lý do khiến thiếu hụt đơn thuần pyridoxin xuất hiện một cách tự nhiên không xảy ra trừ phi thành phần pyridoxin trong thức ăn hoặc bị phá hủy hoặc chuyển thành các dạng gắn với protein kém hiệu năng trong quá trình chế biến, như đã xảy ra trong một số chế phẩm sữa dùng cho trẻ còn bú. Do đó, đây là một nghịch lý, là thiếu hụt pyridoxin giờ đây trở thành phổ biến do nói nhiều thuốc thông dụng tác động như các chất đối kháng pyridoxin. Các hydrazin như isoniazid chẳng hạn gây viêm dày thần kinh ngoại vi mà có thể ngăn ngừa được bằng cách bổ sung pyridoxin, các thuốc này kết hợp với pyridoxal và pyridoxal phosphat tạo thành hydrazone. Các hydrazone ức chế các enzym như pyridoxal kinase, trực tiếp gây co giật khiếu pyridoxin thải trừ nhanh trong nước tiểu do vậy gây thiếu hụt vitamin. Cycloserin cũng làm tăng bài xuất vitamin trong nước tiểu và gây ảnh hưởng sâu sắc đến thần kinh, đại để là bằng cách tạo thành một phức hợp với pyridoxal phosphat cạnh

tranh với đồng yếu tố vi các apoenzym (apoenzymes). Penicillamin tác động như một chất đối kháng bằng cách tạo ra một dẫn chất thiazolidin với pyridoxal phosphat. Trong từng trường hợp này có thể ngăn ngừa được chuyển hóa dị thường tryptophan và các sản phẩm chuyển hóa tryptophan sau thử nghiệm gây quá tải tryptophan, định lượng dù loại các men transferaza acid amin trong máu, và định lượng mức bài xuất pyridoxin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó hoặc của creatine trong nước tiểu (hàng 71-4). Chỉ số thường được sử dụng nhiều nhất là định lượng các sản phẩm chuyển hóa tryptophan trong nước tiểu, nhất là acid xanthurenic, sau khi gây quá nhiều tải tryptophan. Hoặc giả, có thể thực nghiệm cystathionin sau khi gây quá tải methionin. Định lượng *in vitro* men transaminaza glutamic pyruvic trong hồng cầu có kèm hay không kèm pyridoxal phosphat có thể là một chỉ báo về tình trạng pyridoxin tốt hơn hai thử nghiệm quá tải nói trên. Cách xử lý thích nghi là ngăn ngừa thiếu hụt. Bổ sung vào chế độ ăn 30 mg pyridoxin sẽ giúp chuyển hóa tryptophan trở lại bình thường ở người có thai, người đang uống thuốc tránh thai, và ở người bệnh đang dùng iomizatid. Có thể phải dùng liều cao 100 mg/ngày cho những đối tượng đang dùng penicillamin.

**CÁC BỆNH ĐÁP ỨNG VỚI PYRIDOXIN** Có rất nhiều rối loạn di truyền gây ra những dị thường trong chuyển hóa vitamin B6. Trong một nhóm, những trẻ còn bài xuất hiện co giật và thường tốn não và chết nếu không được cung ứng hàng ngày liều cao vitamin B6; những trẻ này có một apoenzym đổi với acid glutamic decarboxylaza có một sức lực gần giảm đối với pyridoxal phosphat. Hậu quả là chúng không tạo thành lượng acid alpha-aminobutyric bình thường, một chất ức chế sinh lý sự dẫn truyền thần kinh. Một nhóm bệnh nhân khác bị thiếu máu mạn tính có đáp ứng với pyridoxin bổ sung vitamin sẽ nhanh chóng cải thiện huyết học nhưng không sửa chữa được các dị thường hình thái học trong các hồng cầu.

Quá trình tổng hợp cystathionin từ homocystein và serin và việc tách nó thành cystein và homoserin được xúc tác bởi hai enzym pyridoxal phosphat. Những thay đổi diễn ra trong tình trạng thiếu hụt

hai enzym này và trong bệnh acid xanthurenic-niệu là do thiếu hụt men kynureninaza đã được Mudd đề cập. Một số người mắc bệnh xanthurenic-niệu hoặc cystathionin-niệu đáp ứng với vitamin B6 có một apoenzym biến đổi tương tác không bình thường với pyridoxal phosphat, một khuyết tật phần lớn có thể vẫn chưa được bằng cách nâng nồng độ đồng yếu tố lên. Ngược lại, sự đáp ứng vitamin B6 ở người bệnh homocystein-niệu do thiếu hụt men cystathione synthetaza là do gia tăng hoạt độ của lượng tồn dư enzym bình thường hiện diện thay vì hồi phục các nồng độ enzym đã bị ảnh hưởng trở về mức bình thường.

**RIBOFLAVIN** Riboflavin là dạng các co-enzym flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenine dinucleotid (FAD) tham gia nhiều loại các phản ứng oxy - hóa - khử (hình 76-1).

Ngoài ra, các flavin được gắn đồng hóa trị là các yếu tố then chốt trong cấu trúc các enzym như succinat dehydrogenaza và monoamin oxidaza chẳng hạn. Vitamin được hấp thu từ đường dạ dày - ruột hoặc như một riboflavin tự do hoặc 5 - phosphat bằng một quá trình vận chuyển đặc hiệu. Các nhu cầu hàng ngày khuyến nghị được liệt kê trong các bảng 70-1 và 70-2. Lượng vitamin gắn đồng hóa trị chiếm chưa tới một phần mười lượng dự trữ trong mô tế bào. Vitamin được bài xuất trong nước tiểu ưu thế dưới dạng tự do mặc dù một phần số nhỏ tái tạo hàng ngày là kết quả di hóa bởi các vi khuẩn trong đường tiêu hóa.

Thiếu hụt riboflavin có thể xảy ra ở người nếu ăn một chế độ thiếu riboflavin hoặc dùng các chất đối kháng riboflavin như galactoflavin chẳng hạn. Hội chứng thiếu hụt này được đặc trưng bởi đau họng, xung huyết và phù các niêm mạc họng, miệng, viêm khớp lưỡi, viêm họng, viêm lưỡi, viêm da tiết chất nhón, và thiếu máu dâng sặc hồng cầu bình thường do giảm sản hồng cầu trong tuy xương. Những chứng bệnh này nhanh chóng và hoàn toàn bị đảo ngược nhờ điều trị bằng riboflavin. Các hormone tuyến giáp và các steroid thượng thận tăng cường tổng hợp FMN và FAD; một số tác nhân hướng tâm thần (phenothiazin và thuốc chống trầm cảm ba vòng) ức chế theo cơ chế cạnh tranh quá trình sinh tổng hợp flavin co-enzym song các thuốc này riêng chừng không đủ gây thiếu hụt thay vì thiếu hụt riboflavin hầu như bao giờ cũng xảy ra đồng thời với các thiếu hụt vitamin khác.

## VITAMIN C

**Hóa sinh học** Ở phần lớn các động vật, acid ascorbic có thể được tổng hợp từ glucose. Tuy vậy, người, các loài linh trưởng khác và chuột lang không có năng lực tổng hợp L-acid ascorbic nên cần có vitamin C trong chế độ ăn. Các loài này có thể thực hiện đủ loại các phản ứng cần cho sinh tổng hợp vitamin từ D-glucosa ngoại trừ một khâu, chuyển L-gluconogamalactosa thành L-acid ascorbic. Men xác tíc phản ứng này (L-gluconolacton oxidase) thiếu vì lý do một biến dị, do vậy, nhu cầu về vitamin C trong chế độ ăn là hậu quả của một sai lầm bẩm sinh trong chuyển hóa carbohydrate.

**Cơ chế tác dụng** L-acid ascorbic dễ dàng tham gia một phản ứng thuận nghịch oxy-hóa và khử như sau:



Thuộc tính này của vitamin là điều nêu chót để hiểu vai trò của nó như một tác nhân oxy-hóa khử đối với quá trình oxy-hóa sinh học. Tuy vậy, acid ascorbic không tác động như một đồng yếu tố quy tắc là vì nhu cầu của nó thường có thể được thay thế bằng các hợp chất khác với các thuộc tính oxy-hóa tương tự - chức năng được biểu rõ nhất là trong quá trình tổng hợp chất tạo keo; thiếu vitamin ảnh hưởng đến quá trình peptidyl hydroxyl - hóa chất tiền thân chất tạo keo và làm giảm sản sinh chất tạo keo và giảm chế tiết bởi mô liên kết. Chất tạo keo không hydroxyl - hóa là một chất không ổn định nên không thể tạo thành được vòng xoắn ba跤 cầu cho cấu trúc bình thường của mô tế bào. Nhiều triệu chứng của bệnh scorbut là do khuyết tật này trong tổng hợp chất tạo keo, gồm tình trạng mao mạch là nguyên nhân gây chảy máu, vết thương lâu lành và (một phần) những biến chứng di thường về xương trẻ em. Các chất tạo keo mà bình thường ta có thành phần hydroxyprolin nhiều nhất thì bị thương tổn nặng nề nhất, giải thích tình trạng vỡ sứt các lớp áo của thành mạch. Acid ascorbic cũng có chức năng ngăn ngừa quá trình oxy-hóa tetrahydrofolate và do đó bảo vệ được kho axit folic hoạt tính và điều hòa phản ứng vú tích trữ sắt, có lẽ là ảnh hưởng đến hóa trị của sắt dự trữ và duy trì một tỉ số bình thường ferritin/hemosiderin. Người bệnh scorbut bài xuất không hoàn toàn các sản phẩm oxy hóa của chuyển hóa tyrosin, song ý nghĩa thì không rõ.

**Nhu cầu** Nhu cầu vitamin C hàng ngày theo khuyến

nghị được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2, vitamin hiện diện trong sữa và một số thịt (thịt, gan, cá) và phân bố rộng rãi trong trái cây và rau. Một phần mất đi sau khi dự trữ quá lâu các trái cây và rau không được chế biến (chẳng hạn khoai tây) song nó được bảo quản một phần (một nửa hoặc nhiều hơn) nhờ phần lớn các phương tiện chế biến thực phẩm (nấu, hấp, dùn chín bằng sức ép, làm thành mứt, thạch, đông lạnh, khử muối và đóng hộp). Do vậy, nhu cầu hàng ngày vẫn được đáp ứng dù chỉ ăn ít trái cây và rau thôi. Người ta sử dụng gia tăng vitamin khi có thai, khi cho con bú và trong bệnh nhiễm độc giáp vú hấp thu sẽ giảm đi khi tiêu chảy và mất dịch vị.

**Tiêu kiệt thực nghiệm** Kho vitamin C trong toàn bộ cơ thể thay đổi từ 1,5 đến 3g. khi cho một chế độ ăn thiếu hụt thì kho này bị tiêu kiệt với mức hàng định tới 4 phần trăm mỗi ngày. Ở loài khỉ, con đường di hóa chính định liệu đến quá trình oxy hóa alcohol tại vị trí carbon thứ 6 thành một aldehyt và rồi thành một acid. Vì lý do những khác biệt trong kích thước dự trữ ban đầu và tốc độ tái tạo, nhưng khác biệt trong thực nghiệm ghi thiểu hụt, và biến thiên trong số các đối tượng bình thường ở tầm tế bào hoặc enzym, thời gian cần để xuất hiện các triệu chứng là từ 1 đến 3 tháng trong các nghiên cứu khác nhau. Những biểu hiện thiểu hụt tương quan với lượng dự trữ toàn phần nhiều hơn với nồng độ trong huyết tương hay trong máu. Nhiều triệu chứng đầu tiên (đốm xuất huyết và sưng mủ) xuất hiện khi kho dự trữ còn dưới 0,5g; nếu tiêu kiệt thêm nữa (lượng dự trữ còn 0,1 đến 0,5g) thì có triệu chứng sẽ gồm chảy máu chân răng, tăng sáng hóa, các mảng lỏng tóc mảng huyết, đau các khớp, hội chứng Sjögren, tóc xoắn lại và trầm trọng khớp. Nếu tình trạng cực kỳ tiêu kiệt (lượng dự trữ dưới 0,1g) thì sẽ xuất hiện khó thở, phù, và niệu và bệnh thần kinh. Bệnh sau đó có thể tiến triển mau lẹ.

Các triệu chứng không được cải thiện chừng nào lượng dự trữ bình thường chưa được phục hồi, và nếu điều trị càng cao thì hồi phục càng nhanh. Tuy vậy với liều nhỏ 6,5 mg trong một ngày lượng dự trữ có thể tính cờ trả lại bình thường và tiếp theo là các triệu chứng được cải thiện.

**Thiểu hụt lâm sàng** Bệnh scorbut hiện nay có biểu hiện lâm sàng phần lớn tại các vùng cư dân nghèo khổ ở các đô thị. Tỷ lệ già tăng xuất hiện ở lứa tuổi che bù, 6 đến 12 tháng tuổi được nuôi bằng

sữa hộp không được bổ sung trái cây hay rau do sai lầm hay lờ là của người mẹ. Một tỷ lệ cao khác xuất hiện ở lứa tuổi trung niên và người già, những người sống tăng sống đơn độc từ nấu ăn lấy đặc biệt để mắc bệnh scorbut. Bệnh scorbut có biểu hiện làm sảng nặng hơn thực nghiệm, không nghĩ ngờ gì vì lý do những người mắc bệnh thường có thiếu hụt các thành phần khác trong thức ăn và vì các nhóm nguy cơ (trẻ con bú và người cao tuổi) đặc biệt dễ mắc. Biểu hiện làm sảng có những nét khác nhau giữa người lớn và trẻ em.

Ở người lớn, các triệu chứng gồm xuất hiện vết sần tăng sừng hóa quanh nang trong đồ tóc bị gãy rụng mảng và bị che phủ xuất huyết quanh nang; ban bắt đầu ở mu chân sau trở thành đám bầm máu (hình 76-2); chảy máu trong cổ cánh tay và cổng chân tiếp theo là nghiên tĩnh mạch; chảy máu trong các khớp; chảy máu trong các nốt mọng tay; chảy máu tại (để xuất hiện ở người còn răng) biểu hiện bằng sưng, dễ chảy máu, chảy máu, nhiễm trùng thứ phát và lồng chấn rỗng, vết thương lâu lành và vết thương mới lành bị toát; xuất huyết châm máu trong nội tạng; và các thay đổi cảm xúc. Có thể xuất hiện các triệu chứng giống hội chứng Sjögren. Dấu giải đoạn kết thúc thường có vàng da, phổi và sỏi cao, rồi co giật, sốc và tử vong nhanh chóng.

Ở trẻ con bú và thiếu niên, chảy máu trong mảng các nang dài gây sưng và đau và có thể làm rò rỉ dầu mọc. Xương ức có thể hôm vào trong khiến bờ xương saôn nhỏ lên (chuỗi hạt sườn của bệnh scorbut). Tử ban và bầm máu có thể xuất hiện trên da và xuất hiện các thương tổn ở lợn nếu rằng đã mọc. Xuất huyết trong hành tủy, dưới màng nhện và trong sọ nhanh chóng dẫn tới tử vong nếu việc điều trị chậm trễ.

Thiếu máu từ nặng đến vừa là thường thấy cả ở trẻ em lẫn người lớn và thường là đồng sắc và hồng cầu bình thường và do chảy máu vào các mô tế bào. Thiếu máu có thể là hồng cầu to và/hoặc hồng cầu không lõi (một phần nằm trong số bệnh nhân).

Nhiều thực phẩm có chứa vitamin C cũng chứa folat, nên các chế độ ăn gây thiếu hụt vitamin C cũng gây thiếu hụt folat. Tuy vậy, thiếu hụt acid ascorbic còn dẫn tới hậu quả già tăng quá trình oxy-hydrosid formyl tetrahydrofolic thành các sản phẩm chuyển hóa folat bất hoạt và có thể làm giảm kho dự trữ folat có hoạt tính. Người ta không rõ liệu những thay đổi trong phân bố và và dự trữ chất sắt có định

Hình 76-2. Các tổn thương chảy máu và bầm máu ở một người mắc bệnh scorbut. (Ảnh chụp của BS Leonard L. Madison)



liu gi đến bệnh sinh thiếu máu không. Bất luận có chế ra sao, thiếu máu cũng được sửa chữa nếu cho ăn lại và bổ sung vitamin C và nếu thiết lập một chế độ ăn cân bằng.

Tại một số bệnh viện, việc định lượng nồng độ acid ascorbic trong tiêu cầu có giúp ích cho chẩn đoán bệnh scorbut và thường là dưới một phần tư trị số bình thường ( $52 \pm 22$  microgam/ $10^{10}$  tiêu cầu). Nồng độ vitamin trong huyết tương ít có tương quan với tình trạng làm sảng (hình 71-4). Ở trẻ con bú, những thay đổi hình ảnh chụp rốn giãn có thể có ý nghĩa chẩn đoán. Bilirubin giãn tiếp thường tăng. Tinh hoàn mao mạch không bình thường. Các thử nghiệm labo khác đều không có giá trị chẩn đoán.

Bệnh scorbut có khả năng gây tử vong cao; nếu chẩn đoán nghỉ ngờ phải lấy máu và kiểm tra trong tiến hành trị liệu bằng acid ascorbic - liều thông thường ở người lớn là 100 mg ba lần uống trong ngày cho tới 4g sau đó 100 mg mỗi ngày. Ở trẻ con bú và trẻ em cho 10 đến 25 mg ba lần trong ngày là đủ. Đồng thời khởi sự cho một chế độ ăn giàu vitamin C. Chảy máu tự phát thường ngừng nhanh

trong 24 giờ, có và xuong nhanh chóng hết đau và tổn thương lối sè lành nội trong 2 đến 3 ngày. Ngay cả các hầm máu và tụ máu lớn cũng mất đi trong 10 đến 12 ngày mặc dù những thay đổi sắc tố tại các vùng có chảy máu rộng lớn có thể tồn tại hàng tháng. Nồng độ bilirubin huyết thanh trở về bình thường nội trong 3 đến 5 ngày và thiếu máu thường khỏi nội trong 2 đến 4 tuần.

#### VITAMIN A

**Hóa sinh học** Vitamin A (retinol) có thể được ăn vào hoặc được tổng hợp bên trong cơ thể từ các chất dạng caroten của cây (hình 76-1). Chất tiền thân vitamin A hiện diện trong các mô sức khỏe, và các nguồn cung cấp nhiều nhất là gan, sữa, và thận, nơi phần lớn vitamin A tồn tại dưới dạng ester của acid béo. Các ester được thủy phân trong khi tiêu hóa, được hấp thu dưới dạng tự do, lại được tái phát ester-hóa với các acid béo bên trong niêm mạc ruột non và đi vào tuần hoàn cùng với các vi dinh dưỡng chấp bạch mạch. Các cơ chất dạng caroten để tổng hợp vitamin A, chủ yếu là caroten bêta, được có thể được hấp thu hoàn toàn hoặc bị tách ra tại chỗ nói kẽp trung tâm bên trong niêm mạc ruột (hoặc trong lòng ruột) để tạo thành hai phân tử hoặc retinaldehyde. Retinaldehyde tiếp theo đó bị khử bởi một men reductaza aldehyde thành retinol. Retinol bắt đầu từ nguồn nào cũng đều được dự trữ dưới dạng ester retinyl trong các tế bào như mô gan. Lượng dự trữ retinol bình thường trong cơ thể biến thiên từ 300 đến 900 mg.

Trước khi được giải phóng từ gan, ester retinyl được thủy phân và alcohol tự do được huy động gắn vào một protein vận chuyển đặc hiệu, gọi là protein gắn retinol (RBP = Retinol-binding protein), để chuyển tới các mô tế bào ngoại vi. Trong thiếu hụt vitamin A, tự giải phóng RBP khỏi gan bị ức chế nên protein tích lại trong gan; nếu được bù, RBP nhanh chóng được giải phóng khỏi các kho dự trữ tiền thân. Con đường theo đó retinol được di chuyển và bài xuất không được xác định xấp xỉ lượng đường đường được bài xuất trong mật và nước tiểu.

**Cơ chế tác dụng** Chức năng được xác định rõ nhất của vitamin A là vai trò của nó trong thị giác; tại võng mạc, vitamin A tạo thành nhóm thay thế của một loạt các protein dạng ca roten cung ứng cơ sở phản ứng cho hưng phấn thị giác. Ngoài ra, vitamin A còn cần cho tăng trưởng, sinh sản, và duy trì sự

sống. Glycolipid retinol-phosphat manosa hiện diện trong đủ loại các màng tế bào, và vitamin đóng một vai trò sơ phát trong các phản ứng chuyển quá trình tổng hợp glycoprotein. Ý nghĩa quan trọng của glycoprotein đối với mỗi tế bào mang hàm ý rằng nó là một chức năng quan trọng không kém của vitamin.

**Nhu cầu** Nhu cầu theo khuyến nghị vitamin A hàng ngày được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2. Người ta cho rằng hiệu suất sử dụng để chuyển caroten bêta thành vitamin A ở người là một phần sáu (0,167). Các chất dạng caroten có hoạt tính tiền vitamin A, trung bình, có một nửa hoạt tính của caroten bêta. Khi có thai và khi mắc các bệnh kém hấp thu hoặc dự trữ tồi thì sử dụng thừa hoặc bài xuất tăng vitamin A có thể khiến nhu cầu tăng lên.

**Gây thực nghiệm tiêu kiệt** Nếu các đối tượng được ăn một chế độ thiếu hụt cả retinol lẫn caroten thì nồng độ trong huyết tương giảm xuống dưới 10 microg/dL, và lượng dự trữ trong cơ thể sẽ giảm đi một nửa so với giá trị chuẩn. Tình trạng thiếu hụt được biểu hiện bằng tăng sừng hóa nang lông, giảm thích ứng bóng tối, và những dị thường trên diện đồ võng mạc. Những thay đổi này sẽ được sửa chữa sau khi bổ sung 150 microgram retinol hoặc 300 microgram caroten bêta trong một ngày.

**Thiếu hụt lâm sàng** Bệnh lừa hành tại địa phương là do lượng vitamin và caroten tiền vitamin không đủ trong chế độ ăn và có thể là do giờ cũng xảy ra kết hợp với thiếu hụt các chất dinh dưỡng khác hay biến chứng của các bệnh. Tại một số nước đang phát triển, thiếu hụt vitamin A là nguyên nhân chính gây mù lòa ở người trẻ tuổi và đó là hậu quả của việc không bổ sung vào chế độ ăn các lá rau xanh hoặc các nguồn tiền vitamin và vitamin khác. Thiếu hụt vitamin A cũng có thể do kém thiểu dinh dưỡng protein - năng lượng, và ở đây thiếu hụt một phần là do có khuyết tật trong cơ chế giải phóng từ gan vì thiếu protein gắn retinol. Tại các nước phát triển, thiếu hụt vitamin A thường do kém hấp thu tại ruột (như trong bệnh ỉ chảy mỡ hoặc sau khi giải phẫu nối tắt ruột), dự trữ kém (bệnh gan) hoặc tăng hủy hoại hay bài xuất vitamin (protein-niệu). Thiếu hụt vitamin A cũng xảy ra ở người bệnh phải nutri hoàn toàn ngoại đường ruột là vì mất dự trữ vitamin A dài ngày vì truyền dịch tĩnh mạch.

Mù đêm là triệu chứng sớm nhất của thiếu hụt vitamin, tiếp theo là những thay đổi thoái hóa trong

võng mạc. Màng tiếp hợp mắt trẽ nên khô (chứng khô mắt) và xuất hiện các mảng xám nhỏ có bờ mờ nồi bot (diễn Biết). Các thương tổn ban đầu này có thể nghiêm trọng hơn trong thiếu hụt vitamin A là loét và hoại tử giác mạc (nhuyễn giác mạc) gây thủng, viêm nội nhãn cầu và mù. Người bệnh cũng có thể khô da và tăng sừng hóa ở da.

Nồng độ vitamin A trong huyết tương không đáng tin cậy cho việc đánh giá lượng dự trữ trong từng trường hợp. Dinh lượng khả năng thích nghi bóng tối, do đó tối giác võng mạc và ghi diện võng mạc là những chỉ báo đáng tin cậy của lượng dự trữ vitamin A song cần có nhân viên được huấn luyện và trang bị đầy đủ; do vậy, chẩn đoán thường dựa vào một chỉ số cao thích nghi ở trẻ em thiếu dinh dưỡng hoặc ở người bệnh có những yếu tố tố hâm sinh đã biết có khả năng gây ra bệnh này.

Mù đêm và những thay đổi nhẹ ở kết mạc đáp ứng tốt với liều vitamin A 30.000 đơn vị quốc tế (đvqt) mỗi ngày, dùng trong một tuần. Thương tổn giác mạc cần một trị liệu khẩn cấp và liều điều trị thường dùng là 20.000 đvqt cho một kilogam thể trọng mỗi ngày, trong 5 ngày.

#### VITAMIN E

**Hóa sinh học** Tám loại tocopherol xuất hiện tự nhiên đều mang hoạt tính vitamin E. Cấu trúc của alpha-tocopherol là tocopherol phân bố rộng rãi nhất và có hoạt tính mạnh nhất, được trình bày trong hình 76.1. Vitamin được hấp thu từ đường dạ dày - ruột theo một cơ chế tương tự như đối với các vitamin tan trong mỡ khác và đi vào dòng máu qua hạch mạc lục dầu có kèm theo các vi dưỡng chất và sau đó với lipoprotein beta. Thực vậy, các nồng độ huyết tương tương quan mật thiết với các nồng độ lipid trong huyết tương. Vitamin được dự trữ trong tất cả các mô tế bào, tên các kho dự trữ trong mô tế bào có thể bảo vệ chống lại sự thiếu hụt trong các giai đoạn dài. Chừng ba phần tư lượng vitamin được bài xuất trong mật và sự cân bằng được bài xuất dưới dạng glucuronid trong nước tiểu. Các sản phẩm chuyển hóa có cấu trúc quinon (kể cả một cấu trúc tương tự như ubiqinon) thấy hiện diện trong các mô tế bào.

**Cơ chế tác dụng** Vitamin có thể tác động như một tác nhân chống oxy-hóa thay vì một đồng yếu tố đặc hiệu. Đại đế là nó ức chế phản ứng oxy-hóa các thành phần thiết yếu trong tế bào và ngăn ngừa

sự hình thành các sản phẩm độc do oxy-hóa. Các chất chống oxy-hóa khác như selen, các acid amin có sulfua và nhóm ubiqinon có thể đảo ngược được các triều chứng do thiếu hụt vitamin E gây ra.

**Nhu cầu** Nhu cầu hàng ngày được ước tính là 10 đến 30 mg (bảng 70 - 1 và 70 - 2). Các chế độ ăn chứa nhiều acid béo không no thì làm tăng và các chế độ làm ăn chứa các chất chống oxy-hóa thi làm giảm nhu cầu... vitamin được phân bố rộng rãi trong thực phẩm thành thử chưa bao giờ người ta nhận ra một tình trạng thiếu hụt tiên phát ở những trẻ em và người lớn khỏe mạnh cả - trẻ sơ sinh có nồng độ chừng một phần năm nồng độ của người mẹ, hâm ý việc truyền qua rau thai kém, song sữa người (trái với sữa bò) có nồng độ đủ đáp với nhu cầu của trẻ còn bé.

**Thực hiện gây thiếu hụt** Trong các công trình dài hạn gây tiêu kiệt vitamin E, thì nồng độ vitamin E chỉ giảm đáng kể sau nhiều tháng ăn chế độ thiếu hụt mà thôi. Không có biểu hiện thiếu hụt nào được phát hiện ở những người tình nguyện bình thường cả, điều này khiến người ta khó xác định tocopherol là một vitamin ở người.

**Thiếu hụt làm sưng** Trong bối cảnh làm sảng thích hợp, thiếu hụt vitamin E thấy đi kèm với một hội chứng kim đáo. Kém hấp thu ruột có thể gây thiếu hụt tất cả các vitamin tan trong mỡ kể cả vitamin E, nên những đứa trẻ mắc bệnh gan ứ mật mạn tính tỏ ra đặc biệt dễ mắc bệnh do kém hấp thu vitamin E kết hợp với tình trạng vitamin bị giữ lại trong huyết tương do có kèm tăng lipid máu, thành thử các kho dự trữ trong mô tế bào có thể bị tiêu kiệt mặc dầu nồng độ tocopherol bình thường trong huyết thanh. Thực vậy, tỷ số vitamin E huyết thanh trên lipid toàn phần trong huyết thanh là một chỉ số thường được dùng để đánh giá tình trạng thiếu hụt vitamin E. Các biểu hiện thiếu hụt gồm mất phản xạ, rối loạn dáng đi, giảm cảm giác cảm thụ bàn chân và cảm giác rung động, có kèm thoái hóa cột sống, mất chọn lọc các trực cống kinh lớn và myelin-hóa trong các dây thần kinh ngoại biên và xuất hiện các dạng hình cầu trong các nhân mành dẻ và nhân chẽm ở não.

Điều trị bằng uống 50 đến 100 đvqt mỗi ngày có hiệu lực nhất nếu khởi sự sớm trong tiến trình của bệnh.

**VITAMIN K** Vitamin K gồm một vòng quinon gắn

vào một chuỗi bên (được đánh dấu R trong hình 76-1) nó biến thiên tùy theo nguồn gốc vitamin; vitamin K<sub>1</sub> (phylloquinone) hiện diện trong phần lớn các loại rau dùng làm thức ăn, nhất là trong các lá rau xanh, và vitamin K<sub>2</sub> do các vi khuẩn ruột sản xuất ra. Nhiều thành phần có hoạt tính vitamin K có cấu trúc liên quan đến thành phần đơn giản hơn, 2 - methyl - 1, 4 - naphthoquinone (menadiol). Menadiol được hình thành trong ruột bằng cách lấy đi chuỗi bên của vitamin do vi khuẩn ruột sản xuất. Sau khi hấp thu, menadiol được chuyển thành menaquinone có hoạt tính trong cơ thể. Vitamin là một hợp phần của một hệ enzym trong tiêu thải được chuyên biệt hóa có tác dụng carboxyl - hóa gamma sau khi sao chép acid glutamic trong các protein của huyết tương, xương, thận, và mao tiêu kẽ cát các protein tiền thân đối với các yếu tố đông máu VII, IX, X và có iô cá V. Chất do chảy máu trong các tình trạng thiếu hụt xẩy ra trước khi thiếu hụt các protein carboxyl - hóa khác bộc lộ trên 8km sàng.

Trong các điều kiện bình thường, chừng 80 phần trăm vitamin K được hấp thu từ ruột non vào bạch mạch của ruột. Vì các dạng vitamin K xuất hiện tự nhiên tan trong chất béo và là được吸收 trong cơ thể, nên thiếu hụt có thể xảy ra kết hợp với các bệnh ảnh hưởng đến hấp thu chất béo. Ngoài ra, điều trị dài ngày bằng các thuốc có thể tạm thời loại trừ vi khuẩn ruột như một nguồn vitamin K. Các thuốc chống đông warfarin làm giảm prothrombin-máu bằng cách ức chế carboxyl-hóa gamma protein tiền thân.

Trẻ sơ sinh có khả năng thiếu hụt vitamin K và có nhiều yếu tố đông máu nồng độ thấp trong huyết tương trong phức hợp prothrombin. Những thiếu hụt như vậy bắt nguồn từ các kho dự trữ ít vitamin K lúc mới đẻ, chưa xác lập vi khuẩn chứa trong ruột và một chế độ ăn ít vitamin.

Phải tiến hành định hướng prothrombin theo thường quy trước khi giải phẫu hay sẩy thai. Các đối tượng có nồng độ prothrombin dưới 70 phần trăm mức bình thường phải được dùng vitamin K. Cơ thể phân biệt thiếu hụt vitamin K với giảm prothrombin-máu của bệnh gan bằng cách định lượng chất tiền thân prothrombin không carboxyl-hóa tích tụ trong huyết tương trong thiếu hụt vitamin.

## THỦA VITAMIN

Các vitamin tan trong mỡ được吸收 với mức độ khác nhau trong cơ thể và do vậy chắc là dễ gây tác hại hơn nếu dùng thừa các tình trạng thừa vitamin D (xem chương 337) và A đặc biệt là có nhiều nét đặc trưng. Các vitamin tan trong nước dễ dàng được bài xuất trong nước tiểu và chỉ được吸收 trong một phạm vi giới hạn. Hậu quả là, các tình trạng nhiễm độc đối với các vitamin này chỉ xuất hiện khi dung lũy cao trong thời gian dài.

## VITAMIN A VÀ CAROTEN

Tăng caroten-máu Tăng caroten-máu là hiệu quả do ăn quá nhiều các chất tiền thân vitamin A có trong thực phẩm, nhất là cà rốt. Thủa caroten không gây tác hại gì ngoại trừ ảnh hưởng thẩm mỹ; sự thay đổi màu da không gây thủa vitamin A, chỉ rõ ràng sự chuyển caroten thành vitamin A phải được điều hòa. Tăng caroten-máu biểu hiện bằng da có màu vàng, mà nói vàng nhất là gan bàn tay và gan bàn chân và bằng một màu vàng tương ứng của huyết thanh. Mùa vàng của da có thể phân biệt với chứng vàng da ở chỗ có màu vân gỗ màu trắng. Nhiều người bệnh thiếu năng tuyến giáp đặc biệt dễ mắc. Loại bỏ cà rốt khỏi chế độ ăn sẽ nhanh chóng làm biến mất màu vàng. Da ngà màu vàng cũng có thể do tiêu thụ quá nhiều các trái cây và rau khác có màu vàng.

Nhiễm độc vitamin A Tình trạng thừa vitamin A có thể do tình cờ ăn quá nhiều (gan giàu cholesterol) do những người di sản hoặc nhà thám hiểm, là hậu quả của chúng ăn uống đồ hơi hoặc như một phản ứng phụ của trị liệu không thích hợp. Nhiễm độc cấp diễn do một liều cao duy nhất gồm các triệu chứng đau bụng, buồn nôn, nôn, nhức đầu, ho mắt, chóng mặt, bơ phờ, chậm chạp, phù gai thị và ở trẻ còn bú thì thóp phòng và vài ngày tiếp theo họng da toàn thân rộp hồi phục. Nhiễm độc慢 tính xảy ra sau khi uống 40.000 đơn vị hoặc nhiều hơn mỗi ngày trong thời gian kéo dài và nét đặc trưng là đau xương và khớp, lồi xương nhiều nơi, rung tóc, mệt mỏi và sút cân, chân tay, tăng áp lực nội soi linh tinh, sốt nhẹ, tụt cân và gan lách to. Phát hiện labo duy nhất có giá trị chẩn đoán là tăng vitamsin trong huyết thanh, chủ yếu dưới dạng este retinyl. Nồng độ protein gắn retinol bình thường, và lượng vitamin A thừa trong máu tuân hoàn kết hợp với lipoprotein. Bệnh khởi nhanh nếu bỏ đi

vitamin trong chế độ ăn.

**VITAMIN E** Một số người đã dùng vitamin E liều lượng cao trong thời gian kéo dài mà không gây tác hại rõ. Một số người khác thì đưa ra đủ loại các lỗi than phiền không đặc hiệu như khó chịu, than phiền về đường dạ dày ruột, nhức đầu và có lẽ cả cao huyết áp nữa. Tuy vậy, ngộ độc thực sự có vẻ xuất hiện trong hai tình huống ở các đối tượng uống các thuốc chống đông và ở trẻ con bú đê non. Với liều cao, vitamin E có thể đối kháng một cách rõ rệt chống vitamin K và ức chế thời gian prothrombin; hiện tượng này dẫn tới một nguy cơ thực sự của các thuốc uống chống đông. Người ta báo cáo trẻ đê non được tiêm vitamin E thấy xuất hiện cổ trường có kèm gan lách to, vàng da ứ mật, tăng urê-máu và giảm tiểu cầu.

**VITAMIN K** Các thức ăn bổ sung có nhiều vitamin K có thể ngăn chặn hiệu quả của các thuốc uống chống đông và nếu cho người có thai uống thi có thể gây vàng da cho trẻ mới đẻ.

**PYRIDOXIN** Phần lớn người trưởng thành có thể tiêu thụ gấp 10 lần liều được khuyến nghị 2mg pyridoxin mỗi ngày mà không thấy có tác hại gì. Tuy vậy, có nhiều bệnh thần kinh ngoại vi đã xuất hiện sau khi uống nhiều gam mỗi ngày trong nhiều ngày; các triệu chứng gồm thất điệu, tê cổng quanh miệng, tay chân vung về và các dấu hiệu gồm mất cảm giác từ thể và cảm giác rung động mà không ảnh hưởng đến các phản xạ hay chức năng cảm giác. Hồi phục diễn ra chậm sau khi ngừng liều thấp hơn (25 mg mỗi ngày) có thể đối kháng các tác dụng của levodopa trong bệnh Parkinson và làm giảm các tác dụng chống co giật của phenytoin.

**VITAMIN C** Vitamin C được sử dụng rộng rãi trong liệu pháp vitamin vì lý do yêu cầu dùng các liều cao vitamin (một gam hoặc hơn mỗi ngày) có tác dụng ngăn ngừa hoặc giảm bớt các triệu chứng của bệnh cảm lạnh. Tuy vậy, trong các công trình có kiểm soát, không thấy khác biệt có ý nghĩa về sự xuất hiện, tính nghiêm trọng hoặc thời gian kéo dài của bệnh ở những đối tượng được dùng thuốc và đối chiếu với các đối tượng dùng vitamin. Việc sử dụng vitamin theo kiểu này không được đảm bảo và có lẽ không khôn ngoan. Dùng dài ngày ascorbic với các liều nói trên có thể ngăn cản hấp thu vitamin B12, gây acid uric máu, và tạo điều kiện hình thành sỏi oxalat ở thận. Ngoài ra, dùng liều cao làm gia tăng xuất hiện các enzym chuyển hóa trong thai và

có thể gây ra bệnh scorbut phản ứng ở những đứa con mà người mẹ đã dùng vitamin C liều cao khi có thai. Tuy vậy, các liều được lý (200mg mỗi ngày) có thể sửa chữa những dị thường bạch cầu ở người bệnh có hội chứng Chediak - Higashi (xem chương 56).

**NIACIN** Liều cao niacin đã được dùng để điều trị bệnh tăng cholesterol - máu và đôi khi cho các mục đích khác. Vitamin này làm giải phóng histamin, mà đến lượt mình lại có thể gây đỏ bừng, ngứa, và các rối loạn dạ dày ruột và có thể khiến bệnh hen nặng thêm. Chứng dày llop gai đen có thể xuất hiện. Với liều 3g mỗi ngày, người ta đã báo cáo là niacin làm tăng acid uric trong huyết thanh và tiểu glucose lúc đói.

## 77. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CÁC YẾU TỐ VI LƯỢNG

### PHÂN LOẠI VÀ CHỨC NĂNG

"Yếu tố vi lượng" gồm các kim loại trong các dịch sinh học với nồng độ dưới một microgam cho một gam trong lượng khô. Phần lớn chúng là các chất dinh dưỡng thiết yếu đối với loài người (bảng 77-1). Các yếu tố khác (As, Ni, Sn, V, Si) là những yếu tố thiết yếu đối với một số cây và/hoặc loài có xương sống gồm các loài cỏ vú và có thể cũng cần cho người. Các chức năng của các yếu tố vi lượng và các chất khác, các kim loại phong phú hơn (Na, K, Ca, Mg) được xác định, một phần, bởi tích điện của chúng, tính di động và các hằng số gắn với các "giả gắn" (ligands)(\*) sinh học. Các yếu tố trong một nhóm (Na, K) gắn lỏng lẻo vào các "ligand" mang điện tích âm và có thể vượt qua các màng tế bào mà không bị trở ngại đáng kể. Chúng được sử dụng bởi các hệ thống sống như là những vật mang điện tích để dẫn truyền các xung động điện dọc theo các dây thần kinh, v.v. Các yếu tố trong một nhóm thứ hai (Mg, Ca) tạo thành các phức hợp có tính ổn định và phải song không gắn chặt với các enzym, các

(\*) Ligand = một phân tử hữu cơ cho các điện tử hoặc buộc để tạo thành các cấu nối đồng hóa và phối hợp với các ion kim loại, chẳng hạn như oxy gắn với nguyên tử sắt trong tần của hemoglobin. Chú thích của ND theo Dorland's Medical Dictionary.

acid nucleic và các "giá gắn" khác. Chúng tác động như những "tác nhân khởi phát" ("triggers") sinh hóa học làm thay đổi và/ hoặc kiểm soát các chức năng của những phân tử này, ví dụ Ca ảnh hưởng đến co bóp và thư giãn cơ. (chương 357). Các yếu tố trong

một nhóm thứ ba (Fe, Zn, Cu và các kim loại khác) tạo thành các phức hợp mạnh, ổn định cùng với và trở thành các hợp phần chức năng chính hợp của enzym (bảng 77-1).

Bảng 77-1. Nhu cầu và chức năng các yếu tố vi lượng ở người

Yếu tố	Nhu cầu	Tổn phản	Máu	Huyết thanh	Các chức năng sinh hóa chọn lọc	Lượng <sup>+</sup>		Enzym
						Lập	Thí dụ	
Fe	10-20	4,0	45000	100	Chuyển vận oxy	Oxidoreductaza	Oxidaza sắt tố tể bào	
Zn	15-20	3,0	800	100	Tổng hợp và hóa giáng acid nucleic và protein, chuyển hóa alcohol	Transferaza, hydrolaza, lyaza, izomeraza, oxydoreductaza	Carboxipeptidaza alkol dehydrogenaza, phosphataza kiềm	
Cu	2-6	0,25	10	100	Tổng hợp hemoglobin, chuyển hóa mô liên kết, phát triển xương	Oxidoreductaza	Superoxid dismutaza, ferroxidaza (ceruloplasmin)	
Co	0,0001	1,1	0,02	0,0007	Chuyển hóa methionin	Transferaza	Homocystein methyltransferaza	
Mn	2-5	0,02	0,09	0,06	Phosphoryl-hóa oxy-hóa; acid béo, chuyển hóa muco-polysaccharid, và cholesterol	Oxidoreductaza, hydrolaza, ligaza	Diaminoxidaza, pyruvat, carboxylaza	
Mo	0,15-0,50,07	1,5	0,07		Chuyển hóa xanthin	Oxidoreductaza	Xanthimonidaza	
Se	0,05-0,2 (-)	20	13		Chống oxy-hóa	Oxidoreductaza transferaza	Glutathion peroxidaza	
Ni	(-)	(-)	2,5	0,1	Ón định cấu trúc ARN?	Oxidoreductaza hydrolaza	Ureaza	
Cr	0,005-0,20,0006	(-)	0,02		Gắn insulin vào tế bào chuyển hóa glucoza			

(\*) Nhu cầu có thể khác nhau tùy nhóm tuổi và trạng thái sinh lý, ví dụ có thai

+ Các giá trị bình thường được báo cáo thay đổi tùy theo các khác biệt về chuẩn bị chọn mẫu, công cụ phân tích, và những lượng nhỏ hiện diện trong các chất liệu sinh học.

(-) Các trị số được báo cáo thay đổi hoặc chưa được cung cấp.

## THIẾU HỤT HOẶC NHIỄM ĐỘC KIM LOẠI

Hết thảy các kim loại đều có thể gây bệnh do thiếu hụt mất cân bằng, hoặc do độc tính. Thiếu hụt thường do ăn không đủ trữ hoặc do ăn dù nhưng có các yếu tố điều kiện khác. Các thiếu hụt có thể do kém hấp thu kim loại trong các bệnh tiêu chảy mạn tính, phẫu thuật cắt đoạn ruột non, hoặc do tạo thành các phức hợp kim loại với các thành phần trong chế độ ăn thành ru không dễ dàng được hấp thụ, ví dụ giữa phytate và Zn. Các tình trạng thiếu hụt cũng có thể do mất nhiều qua nước tiểu, dịch胎, hoặc các chế tiết ngoại tiết khác hoặc do mất cân bằng chuyển hóa vi lý do các tương tác đối kháng hay hiệp đồng giữa các kim loại với nhau. Chẳng hạn, dùng nhiều Ca sẽ làm giảm hấp thụ Zn và gây thiếu hụt kẽm tương tự, Mo và Cu cạnh tranh giữa chúng với nhau; giá súc ăn thừa Mo dẫn tới thiếu hụt Cu được đặc trưng bởi tiêu chảy và gầy mòn. Các biểu hiện được chứng minh các thiếu hụt yếu tố vi lượng ở người ngoại trú sắt, trước đây hiếm, song đã được thừa nhận ngày càng nhiều nếu tiến hành định dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột (TPN) (chuương 75). Tiêu chuẩn lâm sàng để nhận biết các trạng thái thiếu hụt gồm giảm các thành phần kim loại trong máu, huyết thanh, tóc lông và/hoặc các dịch và các mô tế bào khác tiếp cận được, những thay đổi hoạt độ các enzym kim loại, và những dấu hiệu và triệu chứng đặc trưng (bảng 77-2).

Hậu quả nhiễm độc tùy thuộc dạng hóa học, lượng ăn vào, con đường vào cơ thể. "giá gắn" (ligands) sinh học kết hợp với kim loại, phân bố mô tế bào, nồng độ đại được, và tốc độ bài xuất. Các cơ chế độc tính gồm ức chế hoạt độ enzym bằng cách gắn vào các cận dứ acid amin thiết yếu, những thay đổi chức năng và cấu trúc acid nucleic, những suy giảm tổng hợp protein, các tác dụng đến tính thẩm của màng và ức chế quá trình phosphoryl-hóa. Độc tính kim loại ở người bệnh phải tiến hành thẩm tích thận mạn tính và nghiêm trọng vì lý do lần số và tinh nghiệm trong của các biến chứng và vì lý do số lượng các kim loại có định lưu như Al, Zn, Cu, Ni, và Sn (chuương 221). Chẳng hạn, ngay cả khi chỉ hiện diện ở dạng vết trong các dịch thẩm phân thì

AI vẫn thường được hấp thu vào máu và tích lũy trong não, xương, và các mô tế bào dạng hồng cầu, gây mất năng lực thần kinh, xương và các rối loạn huyết học. Những rối loạn này bao gồm khó chịu, mất trí nhớ, loạn giữ tư thế, sa sút trí tuệ, mệt mỏi, và các biểu hiện khác của bệnh não chuyển hóa kể cả co giật và chết. Có thể xuất hiện nhuyễn xương không đáp ứng với vitamin D, gây xương, đau cơ, suy yếu và thiếu máu. Rằng chừng có tăng nồng độ AI trong huyết tương sau khi dùng deferoxamin có giá trị chẩn đoán.

## CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CÁC KIM LOẠI ĐẶC HIỆU

Kẽm Hấp thu kẽm tại ruột non giảm đi do các axit, phytate, phosphat, Ca và Cu. Ngoài ra, acid amin, peptid, iodoquonol và các nhân bắt giữ (chelate) khác làm tăng hấp thụ Zn. Bài xuất Zn chủ yếu diễn ra thông qua các chất chế tiết của tụy và ruột. Gần 99 phần trăm lượng Zn toàn có thể nằm trong các tế bào, số còn lại ở trong huyết tương và các dịch ngoại tế bào. Zn huyết thanh, mà chúng 70 phần trăm gắn lỏng lẻo vào albumin và các protein khác, là nguồn cung cấp kim loại đáp ứng cho các nhu cầu tế bào. Thành phần Zn huyết thanh bình thường ra không biến thiên song giảm nếu ăn hay hấp thụ giảm (như trong bệnh viêm ruột non cục bộ) hoặc nếu thai nhiều qua nước tiểu (như trong hội chứng thận hư; trong xơ gan hoặc các trạng thái giảm albumin-máu; trong khi dùng penicillamin hoặc các tác nhân bắt giữ khác, trong các tình trạng dị hóa cao như sau chấn thương, bóng hoặc phẫu thuật; và trong thiếu máu tan huyết và bệnh hồng cầu hình liềm). Zn huyết tương cũng giảm đi trong pha cấp diễn của nhồi máu cơ tim, các bệnh nhiễm trùng. Sự sút giảm này có thể do phân bố lùi từ huyết tương sang các mô tế bào và có thể có vai trò trong gian của ACTH, cortisol, và/hoặc một protein bạch cầu (chất trung gian bạch cầu nội sinh). Thiếu hụt lâm sàng có thể biểu hiện do sự sút giảm này trong thành phần huyết thanh. Nhu cầu Zn của thai đang phát triển, ở người phụ nữ có thai, và đứa trẻ đang lớn hay thanh niên cao hơn dân ông trưởng thành hoặc phụ nữ không có thai. Do vậy, các nhóm đối tượng trên dễ bị tiêu kiệt Zn hơn. Thiếu hụt Zn ở

súc vật có chứa có thể dẫn tới thiếu hụt Zn thai nhi, đưa tới tỷ lệ tử vong cao hoặc gây ra các dị hình bẩm sinh của giàn như toàn bộ các hệ cơ quan. Thiếu hụt Zn đã không được mô tả ở phụ nữ có thai, nhưng đã có báo cáo gấp ở thành niên ăn đất, người bệnh được tiến hành nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột mà không được bổ sung Zn (xem chương 75), và ở người bệnh có khuyết tật di truyền lặn tự thân của bệnh ruột có viêm da đầu chí. Trong bệnh này, thiếu hụt Zn trong huyết tương có thể là hậu quả của một khuyết tật trong hấp thụ Zn. Các triệu chứng thường khởi phát khi đứa trẻ còn bú mắc bệnh phải cai sữa mẹ chuyển sang ăn sữa bò. Zn còn có thể đóng một vai trò trong việc duy trì khẩu vị tình thường và trong quá trình lành vết thương. Các mô tế bào có tốc độ tái tạo tế bào cao gồm da, niêm mạc dạ dày-ruột, tế bào sụn, sinh tịnh bào và tế bào tuyến tụy, đặc biệt dễ bị ảnh hưởng (hàng 77-2). Những dị thường của da (tăng sừng hóa, chủng á sừng, viêm da đầu chí và rụng lông tóc) thì cần được nghĩ tới khả năng thiếu hụt Zn. Sự phân bố thường thấy các thương tổn sừng hóa là các vùng dễ bị chấn thương (khuỷu tay, đầu gối), nhưng thương tổn có thể xuất hiện tại các vùng khác. Các thương tổn sừng hóa có thể thành mụn mủ hoặc đóng vẩy, đỏ, các mảng vẩy. Nhiễm trùng bởi nhiễm do nấm hoặc vi khuẩn là hình dạng phổ biến. Nhiễm độc do hit phải khỏi Zn (những thô hàn), do uống nhầm hoặc tiêm tĩnh mạch. Hit phải nồng độ cao. Khoái axit kẽm gây ra một bệnh cấp tính gọi là *sốt do khỏi kim loại*, biểu hiện bằng sốt, rét run, vã mồ hôi, nhức đầu, ho và tăng bạch cầu. Các dịch thăm phán có thể bị ô nhiễm Zn do băng dinh được dùng trên các cuộn thăm phán hoặc do các ống có dòng điện một chiều. Nét đặc trưng của hội chứng nhiễm độc do thăm phán là thiếu máu, sốt và các rối loạn hô hấp kinh trung ương (hàng 77-2). Lượng Zn gây ra nhiễm độc làm giảm hóa ứng động, thực bào, ấm bào và kết tụ tiểu cầu.

**Đồng-** Gan, thận, tim và não có hàm lượng đồng cao nhất. Hơn 90 phần trăm Cu huyết tương kết với ceruloplasmin, còn 60 phần trăm ở trong hồng cầu thì gắn với men superoxid dismutase. Con

đường chế tiết chính là qua mật. Nồng độ Cu huyết thanh bình thường ra là hàng định. Nồng độ này giả tăng ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp diễn, bệnh bạch cầu, các u rắn, các bệnh nhiễm trùng, xơ gan do tăng áp lực tĩnh mạch cửa hay do ứ mật, nhiễm sắc tố mờ, nhiễm độc tuyển gấp và các rối loạn mô liên kết. Hậu quả của các nồng độ giả tăng này chưa được biết. Trước lại, giảm nồng độ Cu huyết tương xảy ra trong hội chứng thận hư, Kwashiorkor, bệnh thoái hóa gan nhân đậu Wilson. (xem chương 311), nhiều bệnh tiêu chảy có kèm kèm hấp thụ, và các bệnh khác kèm tăng chế tiết hay giảm tổng hợp ceruloplasmin.

Trẻ còn bú thiếu tháng được nuôi bằng các chế độ ăn thiếu Cu thấy giảm nồng độ Cu và ceruloplasmin trong huyết tương, thiếu máu rõ loạn sắc tố da và lông tóc và chậm phát triển tim lý vận động. Thiếu hụt Cu ở những người được nuôi hoàn toàn ngoài ruột thì gây thiếu máu và giảm bạch cầu hạt.

Một rối loạn chuyển hóa Cu phức tạp hơn xuất hiện trong bệnh Menkes, một rối loạn di truyền lặn liên kết với thể nhiễm sắc X. Ruột bắt giữ Cu ở mức bình thường và thành phần Cu mô tế bào thay đổi; thành phần Cu trong các tế bào ruột thận và da (tế bào xơ non) bình thường hoặc tăng, còn thành phần Cu trong huyết thanh, gan, não và (chắc là) các tế bào thành mạch thì giảm. Thành phần ceruloplasmin và các hoạt độ của một số enzym Cu (ví dụ men amminoxidaza mô liên kết) cũng giảm. Cảnh tượng lâm sàng tương tự thiếu hụt Cu do dinh dưỡng ở các súc vật ngoại trừ thiếu máu thì không xảy ra (hàng 77-2). Người bệnh có lông tóc xoắn và giảm lượng chất tạo keo chìn muỗi và giảm elastin khiến các phình mạch tách ra làm vỡ tim đột ngột, gây khí thũng và rõ nang. Tử vong thường xảy ra trong 5 năm đầu. Ăn thừa đồng hoặc thăm phán bằng nước có ô nhiễm Cu cũng gây ngộ độc. Các triệu chứng cấp diễn gồm thiếu máu tan huyết, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Suy thận và suy gan và các rối loạn hô hấp kinh trung ương tĩnh cờ có thể xuất hiện (hàng 77-2) là những triệu chứng điển hình của hội chứng nhiễm độc Cu trong bệnh thoái hóa gan nhân đậu (bệnh Wilson) (xem chương 311).

Bảng 77-2. Rối loạn chuyển hóa kim loại ở người

Nhân tố	Thiếu hụt	Độc tính *
Fe	Thiếu máu	Suy gan, dài tháo đường, teo tinh hoàn, viêm khớp, tim to, bệnh thần kinh ngoại biên, tăng sắc tố
Zn	Chậm lớn, rụng tóc, viêm da, tiêu chảy, rối loạn miễn dịch, ngứa lớn, rối loạn tâm lý, giảm sinh tinh trùng, dị hình胎 sinh	Loét dạ dày, ngũлим, viêm tay, thiếu máu, sốt, buồn nôn, nôn, hô hấp nguy kịch, xo phổi
Cu	Thiếu máu, chậm lớn, sưng hùn, khuyết tật và tăng sắc tố lông tóc, hạ thân nhiệt, những thay đổi thoái hóa trong chất elastin động mạch chủ, thoái hóa timiri, thay đổi xương kiêu scorbut.	Viêm gan, xơ gan, run rẩy, thoái hóa tâm trí, vòng Kayser-Fleischer, thiếu máu tan huyết, rối loạn chức năng thận (hội chứng giống Panconii)
Mn	Rối loạn chảy máu (tăng thời gian prothrombin)	Hội chứng giống viêm não, hội chứng kiệu Parkinson, loạn tâm thần, bệnh bụi phổi
Co	Thiếu máu (thiếu hụt Vit. B12)	Tim to, bụi cỏ
Mo	Ung thư thực quản?	Tăng acid uric-máu?
Cr	Giảm dung nạp glucose?	Suy thận, viêm da (nghè nghiệp), ung thư phổi
Se	Tim to, suy tim, xung huyết, thoái hóa cơ tim	Rụng tóc và móng bắt thường, dễ xric động, mệt mỏi, ho thi tái
Ni	?	Viêm da (nghè nghiệp), carcinoma phổi và mũi, hoại tử gan, viêm phổi
Si	Rối loạn sâm phát triển xương	Viêm phổi, u hạt, xơ hóa
F	Rối loạn cấu trúc xương và răng	Men răng đổi màu, buồn nôn, đau bụng, nôn, tiêu chảy, tctani, truy tim mạch

\* Các triệu chứng này thuộc con đường vào và phân bố các mô tế bào (xem trong bài).

**Cobalt** Co là một thành phần của vitamin B<sub>12</sub> và hội chứng thiếu hụt cả vitamin này (xem chương 286). Liều dư thừa của Co gây tan máu. Dùng dài ngày Co khiến tuyến giáp mất khả năng bắt giữ iodine làm phát sinh huỷ giáp.

Tim to, suy tim có trán dịch màng tim, da hồng cầu, tủy tuyến giáp và các dì thường thần kinh đã được báo cáo như những biểu hiện của độc tính Co ở những người nghiên cứu mà người ta cho thêm vào

dễ làm một chất ổn định làm xói mòn. Cơ chế này trong tim tạo thành một phức hợp với acid lipase và ngăn cản các phản ứng khử carboxyl-hóa là những phản ứng có liên quan với chuyển hóa acid pyruvic và acid béo.

**Mangan** Manganese vừa như một tác nhân hóa các enzym vừa như một hợp phần của các enzym kim loại (hàng 77-1). Các khuyết tật của khung xương, hệ thần kinh trung ương và các hệ tuyến sinh dục xuất hiện trong thiếu hụt Mn ở sức vật. Con người nhận được dù Mn trong các chế độ ăn bình thường thành thủ hội chứng thiếu hụt hiếu xảy ra. Trong một trường hợp được báo cáo, người ta ghi nhận có tăng thời gian prothrombin, không đáp ứng với vitamin K. Trong huyết thanh, Mn gắn vào transinanganin. Mn được bài xuất trước hết trong mật và các chất ché tiết của tụy.

Mn huyết thanh tăng tiếp theo nhồi máu cơ tim và giảm vì những lý do không rõ, ở những trẻ có cơn co giật. Nhiều người thử mô hìn nhiều loại Mn trong thời gian dài thấy xuất hiện suy nhược, chán ăn, vô cảm, nhức đầu, bất lực, co rút tấp chân, rối loạn tiếng nói và đôi khi thậm chí còn có các triệu chứng nhiễm độc nặng hơn (hàng 77-2).

**Selen** Se là một hợp phần của men glutathione peroxidaza và đóng một vai trò máu chót trong việc kiểm soát chuyển hóa oxy, nhất là trong quá trình xúc tác sự phân rã H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, kim loại này cần cho sự健全 của các tế bào cơ non ở người và các tế bào khác trong môi trường nuôi cây mèo. Ngoài ra, Se chữa khỏi hoặc ngăn ngừa bệnh Kashan một hội chứng mang tính lưu hành địa phương tại tỉnh Vũ Hán(7) (Kashan) ở Trung Quốc nơi mà đất có thể thiếu hụt kim loại. Nhiều nét đặc trưng của bệnh Kashan là hoại tử nhiều ở cơ tim và giảm thành phần Se trong máu và huyết thanh. Tình nghiêm trọng về mặt lâm sàng thay đổi từ loạn nhịp nồng và sốc tim đến thế nhẹ chỉ tim to là một phát hiện duy nhất. Các bệnh cơ ngoại vi có thể xuất hiện như

một hậu quả của thoái hóa cơ (hàng 77-2). Trẻ em và phụ nữ đang cho con bú đặc biệt dễ nhạy cảm. Se bảo vệ sức vật khỏi một số các chất hóa học sinh ung thư và các tác nhân virus; chất xác định được vai trò trong ngăn ngừa ung thư ở người. Se gắn Cu, Hg và các kim loại khác và giảm nhẹ các tác dụng độc hại của chúng, thậm chí mặc dầu các nồng độ kim loại đó được vẫn ở mức cao.

Nhiều độc Se xảy ra ở sức vật song người ăn muối trong nơi đất chua thành phần Se cao thì không thấy mắc bệnh. Ngộ độc Se đã được báo cáo là do uống nước chứa nhiều loại này.

**Các nhân tố vi lượng khác** Silicon hiện diện trong xương và da có thể có một vai trò trong già chéo chất tạo keo. Thiếu hụt kim loại này ở các sức vật gây hậu quả làm chậm lớn, xuất hiện sớm di thường xương và giảm thành phần hexosamin trong đều các bản xương và thận xương. Không thấy mô tả thiếu hụt Si ở người. Hít phải các phân tử nhỏ SiO<sub>2</sub> gây ra u hạch và sỏi hóa mạn tính ở phổi (bệnh bụi Silic phổi) (xem chương 204).

**Fluor** là một thành phần cấu tạo răng và xương. Nó ngăn ngừa sâu răng, và dùng cho những người mắc bệnh loãng xương để làm tăng xương được khoáng hóa (xem chương 339). Các biến chứng dài hạn do những người bệnh đó ăn vào gồm với hóa các dây chằng xương và gân. Ăn fluo dài ngày còn gây ra bệnh nhiễm fluo, mà nét đặc trưng của hội chứng này là suy yếu, sút cân, thiếu máu, xương đòn, và ngà răng có vệt (nếu ăn vào thời kỳ đang tạo men răng). Ngộ độc cấp diễn, như ở một số ngộ độc côn trùng, gây đau bụng dữ dội, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và hạ calci máu. Tinh cờ có thể xảy ra côn tetani và ngừng tim phổi. Thiếu hụt bắt cứ chất nào trong số các chất As, Ni, thiếc và vanadi đều gây ra các biểu hiện bệnh lý trong các cây và một số con vật có xương sống. Vai trò của chúng trong sức khỏe ở người không được xác định.

## Mục 5. Bệnh ung thư

### 78. CÁC NGUYÊN LÝ VỀ UNG THƯ

#### MỘT ĐẦU

Trong những năm gần đây, đã có những thành tựu to lớn trong việc tìm hiểu cơ sở sinh học và sinh hóa của ung thư. Nói như vậy không có nghĩa là vấn đề các bệnh ung thư đã được giải quyết. Những tiến bộ trong việc điều trị ung thư của người lớn đã được thực hiện dần dần và tập trung vào các bệnh ác tính có đặc điểm là không nhạy cảm nhiều với bức xạ và hóa trị liệu như bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính nguyên phát, bệnh ác tính tăng sinh lympho, ung thư tinh hoàn, v.v. Những phương pháp điều trị mới bao gồm miễn dịch trị liệu và các yếu tố cảm ứng trưởng thành tế bào bình thường còn ở trong phạm vi thực nghiệm và đã được nghiên cứu một cách rất tích cực. Trong lúc chờ đợi, các công trình nghiên cứu về các chất có thể tác động qua lại với chất gây ung thư, qua cơ chế điều hòa các gen, các yếu tố sinh trưởng và các thụ thể của chúng đã được bắt đầu thực hiện. Việc nghiên cứu có sử dụng các kỹ thuật công nghệ học hiện đại ứng dụng vào di truyền học và miễn dịch học có thể dẫn đến sự phát triển các chất chống ung thư cho phép nhanh chóng đem ra thử trên lâm sàng. Điều này có thể làm được vì sự hiểu biết về bệnh ung thư với tính cách là một quá trình bệnh lý dựa vào cách nhìn mới về ung thư như một rối loạn di truyền mặc phai.

Chương này giới thiệu đại cương về sinh học, nguyên nhân và những hậu quả lâm sàng của quá trình ung thư sau đó mô tả các phương pháp cho phép chẩn đoán, phân loại dựa hoặc sự lan rộng hoặc di căn nội chung. Việc điều trị ung thư được đề cập trong chương sau, còn chi tiết cách xử lý bệnh nhân mắc ung thư sẽ được trình bày trong các chương dành cho từng bệnh thuộc các cơ quan này.

#### Định nghĩa

Các từ ung thư, lâm sàng, bệnh ác tính thường được

dùng song song trong các tài liệu y học cũng như trong nhân dân. Bệnh ung thư có 4 đặc điểm nổi bật các tế bào ung thư khác các tế bào bình thường như thế nào.

1. **Tính ác tính:** Trong phần lớn các trường hợp ung thư xuất phát từ một tế bào gốc duy nhất, tăng sinh thành một dòng tế bào ác tính.
2. **Tính đặc lập:** Sự phát triển không có kiểm soát tế bào, không chịu ảnh hưởng của tác nhân vật lý hoặc hóa học của môi trường.
3. **Giảm biệt hóa:** Mất sự biệt hóa tế bào được phối hợp bình thường.
4. **Di căn:** Các tế bào ung thư phát triển khả năng sinh sản một cách gián đoạn và lan tỏa các bộ phận khác của cơ thể.

Những thuộc tính giống hệt nhau cho mỗi đặc điểm nói trên có thể biểu hiện ở những tế bào bình thường không phải ung thư trong một số thời điểm đặc biệt. Ví dụ trong thời gian sinh phôi và lén sọ nhưng ở tế bào ung thư, tính chất này không phải lúc và quá mức. Quá trình tế bào bình thường chuyển sang tế bào có những đặc tính nói trên gọi là chuyển đổi ác tính.

#### VĂN ĐỀ LÂM SÀNG

Một phần ba người sống ở Hoa Kỳ có thể có ung thư. Tỷ lệ sống sót tương đối sau 5 năm (tức là khả năng không chết do ung thư trong 5 năm sau chẩn đoán) đã tăng dần đến gần 50% nhờ những thành tựu đạt được trong chẩn đoán sớm và trong điều trị bệnh này. Dù sao ung thư vẫn đứng hàng thứ nhì trong các nguyên nhân gây tử vong ở Hoa Kỳ sau các bệnh tim mạch. Hai mươi phần trăm người Mỹ chết vì ung thư, tức là 450.000 tử vong vào năm 1984. Một nửa trường hợp tử vong là do ung thư ở ba bộ phận hay gấp nhất: phổi, vú và ung thư đại-trực tràng. Ung thư phổi là ung thư phổ biến nhất ở nam, còn ở nữ là ung thư vú. Ung thư đại-trực tràng có tỷ lệ như nhau ở cả hai giới.

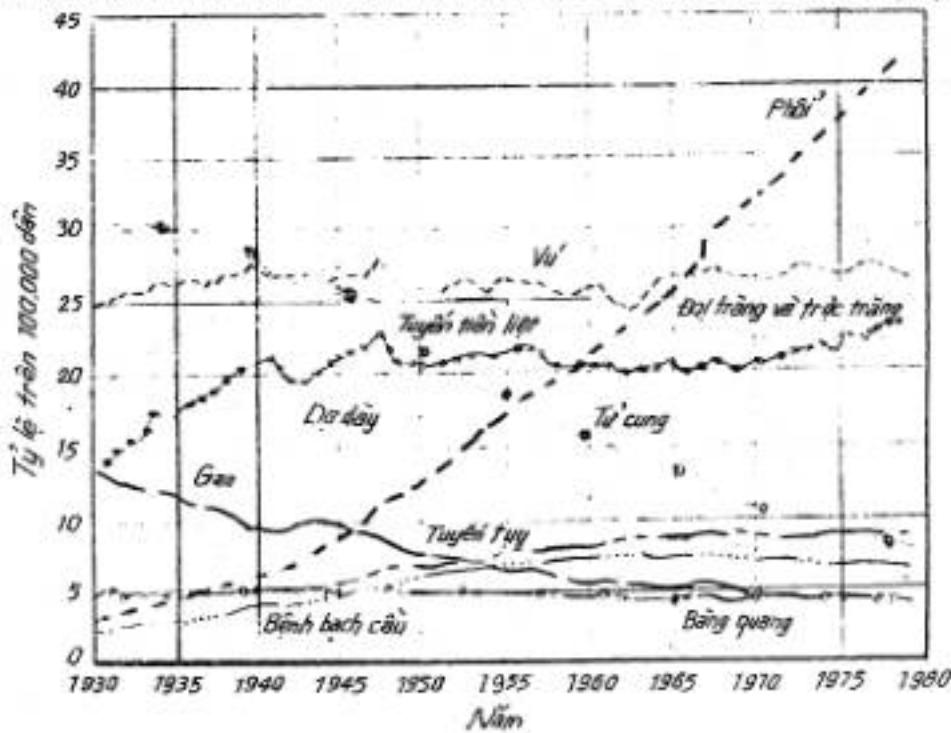
Bảng 78-1. Ước lượng số trường hợp mới mắc và tử vong do ung thư ở các vị trí chủ yếu - Hoa Kỳ 1984

Vị trí ung thư	Số trường hợp	Tử vong
Phổi	139.000	121.000
Dai-trục tràng	130.000	59.000
Vú	116	38
Tuyến tiền liệt	76.000	25.000
Tử cung	55.000*	10
Dương vật	57.000	19.000
Miếng	27.000	9.000
Tuy tạng	25.000	23.000
Bệnh bạch cầu	24.000	17.000
Isuống trùng	18.000	12.000
U sắc tố	18.000 +	7.000

\* Kể cả ung thư cổ tử cung. Nếu tính cả các carcinoma ác tính có số lượng các trường hợp sẽ (199.000) vượt quá.  
+ Những trường hợp mới của ung thư da (trừ u hắc tố) là vào khoảng 400.000.

Chú thích = Các ước tính đều dựa vào các tỷ lệ do NCI SEER cung cấp 1973-1979.

Hình 78-1. Tỷ lệ tử vong do ung thư theo vị trí bệnh ở Hoa Kỳ từ 1930 đến 1979 (do Hội Ung thư Hoa Kỳ tổng hợp dựa trên các số liệu do Trung tâm quốc gia thống kê y tế và Cục điều tra dân số cung cấp)



Thông tin do Hội Ung thư Hoa Kỳ cung cấp hàng năm cho biết các tỷ lệ bệnh mới phát hiện và tỷ lệ tử vong do các loại ung thư hay gặp nhất. Bảng 78-1 và hình 78-1 chỉ phản ánh một phần nhỏ toàn bộ thông tin hiện có. Cần đặc biệt lưu ý đến số người tử vong tăng lên với ung thư phổi so với tỷ lệ tử vong giữ như cũ mà còn có phần giảm đi trong một số bệnh ác tính khác như hình 78-1 đã chỉ rõ. Trong trường hợp điển hình ung thư được thấy thuộc phát hiện nhỏ thấy có hiện tượng lồi bất thường hoặc khối u gây nên bệnh hoặc sinh sản ra các phản ứng có hoạt tính hóa sinh hoặc tăng thể tích tại chỗ xâm lấn các tổ chức xung quanh hoặc ở xa. Triệu chứng của bệnh phụ thuộc vào các phản ứng đặc hiệu và vị trí của u. Lịch sử tự nhiên của mỗi loại ung thư thường đối đặc hiệu và mô tả xác đáng tiến triển lâm sàng của một quá trình ác tính riêng biệt. Việc thiết kế một kế hoạch điều trị thích hợp với một bệnh nhân có bệnh ác tính nào đó là tùy thuộc việc đánh giá diện lạm rộng, sự hiểu biết về lịch sử tự nhiên và các khả năng điều trị hiện có đối với loại ung thư liên quan.

## SINH HỌC VÀ SINH HÓA HỌC TẾ BÀO UNG THƯ

Vì mọi tế bào của một cơ thể đều bắt nguồn từ một nỗi duy nhất nên chúng đều mang mã di truyền giống nhau. Sự tăng sinh và biến hóa của những tế bào này thành một phôi và trích cơ thành liên quan đến sự biểu hiện của vốn gen có sắp xếp và có lựa chọn. Việc kiểm soát sự biểu lộ gen được hoàn tất là nhờ các tương tác phân tử còn chưa được biết rõ khả dĩ được điều biến một phần là do các ảnh hưởng hóa học từ môi trường. Vốn gen gồm thông tin cho phép các tế bào triển thành clon, hoạt động ở mức độ độc lập khác nhau cho phép biến hóa và phân hóa và cho phép di chuyển từ một bộ phận này sang một bộ phận khác của cơ thể theo một cách có sắp xếp. Ở người lỗ quá trình lèn sẹo hoạt hóa sự biểu lộ của các thuộc tính này của tế bào theo một cách "giống phôi" hơn nhưng đặt dưới sự kiểm soát có phối hợp chặt chẽ. Trong các trường hợp bệnh ác tính, quá trình kiểm soát bình thường bị phá vỡ hoặc bị bỏ qua đi tất hoặc quá mức vì hoạt động bất thường của một nhóm gen rất đặc biệt (gây ung thư) còn một tầm quan trọng rất lớn trong việc điều hòa các hoạt động tế bào. Sẽ trở lại chi tiết hơn về các yếu tố gây ung thư ở chương 59.

### Tính chất clon

Nghiên cứu kỹ về di truyền tế bào đối với các tế bào ung thư từ các tế bào ung thư cho phép có một số lượng thông tin khá lớn về quá trình ung thư hóa. Hiện nay đã rõ là trên thực tế mỗi khối u đặc và da số bệnh nhân ác tính có những biến đổi trong biểu hình nhân di truyền từ quần thể các tế bào u. Trong những tế bào này có tế bào nhiễm sắc trên các vị trí mới cũng như những chỗ vẫn hoặc khuyết doan tế bào nhiễm sắc hoặc các tế bào nhiễm sắc nguyên vẹn. Tần thường biểu hình nhân đặc hiệu thường xuất hiện trong một thành phần đáng kể của toàn bộ tế bào ung thư Philadelphia ( $\text{Ph}^1$ ) quan sát thấy ở 85% bệnh nhân có bệnh bạch cầu thể lympho cấp mà thấy chuyển vị tương tự, người ta cho là bệnh bạch cầu này là một chuyển dạng bất thường của LMC (loại này tiến triển dần thành một bệnh bạch cầu thể tủy cấp trong da số trường hợp). Có những sắp xếp lai tế bào nhiễm sắc đặc hiệu đã được mô tả trong một số ung thư của người.

Sự hiện diện của những bất thường về biểu hình nhân một dạng trong tất cả các tế bào của một u

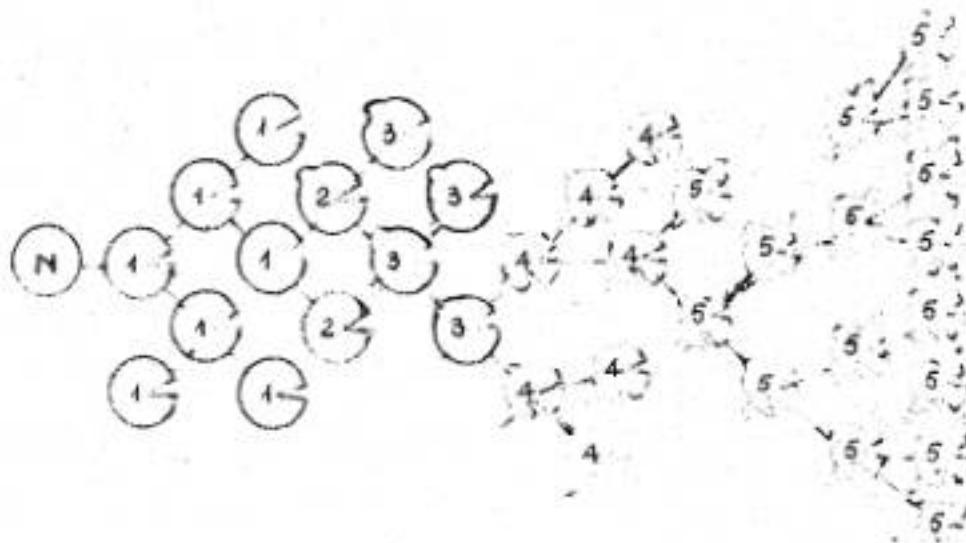
là bằng chứng đáng tin cậy của nguồn gốc clon của u. Ngược lại, những rối loạn thể nhiễm sắc có thể dùng làm nhận chứng rằng có một trạng thái ung thư chung trong các tế bào cá thể.

Có một sự phù hợp rõ rệt giữa vị trí của một số yếu tố gây ung thư tế bào người và những điểm gây trong các chuyển vị thể nhiễm sắc của các bệnh ác tính ở người. Không những thế, trong nhiều trường hợp các vị trí đó tương ứng với các ô xung yếu của thể nhiễm sắc. Việc xử lý các nuôi cấy tế bào bằng các yếu tố ức chế các quá trình sửa chữa ADN gây nên các sứt mẻ của thể nhiễm sắc ở một số lỗ ở nhiều hơn ở các ô khác. Một giả thuyết hấp dẫn hiện đang được nghiên cứu cho là có một sự liên quan giữa các hiện tượng đó và cho rằng những sắp xếp lai tế bào nhiễm sắc có thể gây nên hoạt hóa các yếu tố gây ung thư tế bào. Ví dụ, trong các u lympho Burkitt, việc chuyển vị đặc hiệu giữa các thể nhiễm sắc 8 và 14 đặt gen tế bào myc ở cạnh vị trí các chuỗi nặng của globulin miễn dịch, một diềm hoạt hóa gen trong lympho bào bình thường.

Các công trình về biểu lộ đặc hiệu của các isoenzym trong glucose 6 phosphat dehydrogenaza, một enzym được một gen khu trú trên thể nhiễm sắc X mã hóa, trên những bệnh nhân di hợp tử đã đem lại những chứng cứ bổ sung cho nguồn gốc clon của phần lớn ung thư, xuất phát từ một tế bào nguyên thủy duy nhất. Nghiên cứu đồng thời các isoenzym của glucose 6 phosphat dehydrogenaza và biểu hình nhân trên các bệnh nhân bị LMC đã chứng minh có những rối loạn clon trong các tế bào dòng hồng cầu, tủy và máu tiểu cầu nhưng cả trong các tế bào lympho B nữa cho phép nghĩ rằng bệnh ác tính này bắt nguồn từ một tế bào gốc chung cho mọi dòng tế bào.

Trong lúc có nhiều bằng chứng thuyết phục về nguồn gốc ung thư xuất phát từ các tổn thương gen xảy ra trong một tế bào duy nhất thì các tổn thương gen di truyền bổ sung thường xuất hiện, dẫn đến sự hiện diện một hỗn hợp không đồng đều các hệ di truyền trong một quần thể tế bào u trưởng thành tăng sinh dù để có thể phát hiện được bằng lâm sàng. Tính chất không đồng đều có thể được chứng minh bằng cách thử các đặc điểm khác nhau của các lớp di truyền tế bào làm nên u; ví dụ những rối loạn phụ của biểu hình nhân, độ nhạy cảm với các thuốc và khả năng di căn đa dạng, những khác biệt trong tốc độ sinh trưởng và sự có mặt hay không có mặt của các thụ thể hormone hoặc glycoprotein bề mặt đặc

Hình 78-2. Mô hình giản đơn về phát triển clon. Tế bào N bình thường thay đổi gen già thuyết được nêu lên ở đây thay đổi thứ nhất không dẫn đến phát triển ác tính nhưng thay đổi thứ hai phát triển thành ác tính. Thay đổi thứ ba gây thêm sự ẩn thay đổi thứ tư cho khả năng lan tràn và gây di căn. Thay đổi thứ năm gây kháng với hóa trị liệu. Mỗi thay đổi đều có thể kèm theo sự gia tăng các tổn thương của biểu hình nhân làm tăng thêm sự hướng bồi không chính trong quá trình tiến triển sau này.



bịt. Tuy nhiên với thời gian, sự tích lũy tăng tiến của các rối loạn di truyền ở các quần thể dẫn đến sự gây nên, một cách diễn hình, các thay đổi biểu hiện hết sức quan trọng mà hầu quả làm tăng có thể hoặc là sự phát triển kháng với một cách điều trị trước đó vẫn tác dụng, hoặc là sự gia tăng lan tràn di căn. Sự xuất hiện một rối loạn thế nhiễm sắc mới trên các bệnh nhân có một LMC Ph<sup>1</sup> dương tính báo hiệu xuất hiện một thời kỳ tăng triển của bệnh dẫn đến tử vong. Hình 78-2 nêu lên một mô hình giản đơn về sự tiến triển clon đó. Còn cần phải xác định vào thời điểm nào trong lịch sử của một ung thư diễn hình, có hiện tượng phát triển clon. Trình tự các tổn thương di truyền có thể xuất hiện sớm sau đó lan tràn các lớp dưới quần thể chọn lọc từ một hỗn hợp tế bào không đồng nhất khi các hoàn cảnh thay đổi. Một khía cạnh các tổn thương gen có thể xuất hiện thời gian trước đó một ít so với các tổn thương phát hiện được qua các biến đổi của đáp ứng tế bào ung thư.

Sau khi khám phá ra các yếu tố gây ung thư tế bào, các dẫn chứng xuất hiện ngày càng nhiều chứng tỏ việc hoạt hóa một hoặc nhiều gen đó có lẽ là biểu

hiện ở mức phản ứng sự phát triển clon của các dòng quần thể tế bào ung thư. Một loại cơ thể gen ngoài chuyển vị có thể gây hoạt hóa các yếu tố gây ung thư tế bào. Các cơ chế đó bao gồm sự khuếch đại gen hoặc sự xen vào các chất tăng hoạt về sao chép ở bên cạnh hoặc có mối nối bắt ngang với một yếu tố gây ung thư tế bào, phối hợp hay không với các đột biến, nucleotiddặc biệt của trình tự ADN của chất gây ung thư. Nhiều biến đổi không được phát hiện qua quan sát biểu hình nhân nhưng có thể thấy được qua nghiên cứu các mẫu tiêu hóa của ADN tế bào bằng các enzym hạn chế hoặc nghiên cứu trình tự ADN.

#### Tính tự đồng

Tác động của môi trường ánh sáng đến tăng sinh các tế bào bình thường được rõ rệt khi có quá trình chuyển sang ác tính. Có thể chứng minh hiện tượng này bằng một loạt thực nghiệm cho thấy qua nhiều cách, khả năng của các tế bào ung thư tiếp tục tăng sinh trong các điều kiện mà bình thường không xảy ra. Các test đó được trình bày trong bảng 78-II.

**Đảng 7B-2. Phát hiện thực nghiệm chuyển dạng ác tính**

	Tế bào thường	Tế bào chuyển dạng
Test	bào	chuyển
Khả năng một tế bào duy nhất hình thành những tập đoàn trong dịch treo aga	thường	dạng
Ức chế tùy theo tỷ trọng tăng sinh tế bào ở dịch nuôi cấy	âm	dương
Số lượng các thể hé có được bằng phân chia liên tục trong dịch nuôi cấy	đường	âm
Cân thiết có huyết thanh hoặc yếu tố sinh trưởng	có hạn	vô hạn
Khả năng sinh trưởng bằng Ghép ngoại vật	khoảng	50
	Bao giờ	ít hoặc
	cũng cần	không
	đường	

lớn nhất trong thời gian đầu, các ung thư của người có tình dục lặp tường đối hơn là tuyệt đối. Những thí nghiệm nổi tiếng của Huggins và các cộng sự trong những năm 50 đã dẫn đến một hình thức điều trị mới ung thư chịu ảnh hưởng của sự lệ thuộc ban đầu đối với một số u về tác động bình thường của các hormone sinh dục. Việc chuyển một tình trạng nhạy cảm sang một tình trạng kháng đối với điều trị nội tiết trong nhiều ung thư. Tuyển tiền liệt hoặc vú, là một bằng chứng rõ ràng của sự tăng tính đặc lập qua trung gian tiền triển clon.

Nhiều dòng tế bào ung thư có thể tăng sinh trong các môi trường nuôi cấy không đáp ứng với điều kiện thêm vào đó một hỗn hợp chứa 3 đến 5 yếu tố phát triển chủ yếu đó là yếu tố sinh trưởng EGF (epidermal growth factor) yếu tố sinh trưởng và các tiểu cầu (PDGF) protein mang trans ferrin và insulin. Các tế bào ác tính cũng có thể không cần đến các yếu tố cơ bản đó. Một trong các cơ chế chứng minh trong thực nghiệm và có thể có liên quan trọng trong lâm sàng, cho sự sinh sản một yếu tố sinh trưởng (hoặc một yếu tố tương đương) trong các tế bào ung thư, một hiện tượng gọi là tự tiết (autocrine sécrétion). Trong hoàn cảnh đó một Glycoprotein

do tế bào ung thư tiết ra có thể có khả năng liên kết với một thụ thể bề mặt tế bào ung thư dẫn đến sự kích thích (hình 78-3). Yếu tố sinh trưởng đầu tiên ứng thư tự tiết đã được mô tả là "yếu tố sinh trưởng chuyển dạng amphi" tương đương với yếu tố sinh trưởng EGF. Trong những hoàn cảnh đó, tế bào có thể hoạt hóa một quá trình sinh hóa nội tại thuộc vào sự cố định một yếu tố sinh trưởng đặc biệt vào một thụ thể bề mặt tế bào, di tản bô qua hoàn toàn sự cần thiết của một tác nhân khởi phát sinh trưởng.

Hình 78-3. Sơ đồ nội tiết, cận tiết và ngoại tiết. Các yếu tố sinh trưởng peptide được thể hiện gần đơn giản dưới dạng bài hoà ở bên trong tế bào. Các vùng gần tròn dày lên, biểu hiện các ổ thư thể (patch từ M-B-Spom, GF Tadaro, N Engl J Med 303:878, 1980).



Glossary Index

Mất biệt hóa bình thường là một trong những đặc điểm cần thiết nhất trong chẩn đoán mô học tinh chất ác tính. Trong lúc các tế bào ung thư bình thường có một vài đặc điểm hình thái học giống tế bào bình thường, chúng có những thay đổi tế bào học và tổ chức học để phát hiện với kính hiển vi quang học. Các tế bào có xu hướng có một nhân to với chất nhiễm sắc thấy rõ và các hạt nhân lồi lõm. Cùng nhận thấy có tăng số lượng gián phân bất thường và các tế bào không lò chứa nhiều nhân phản ánh biến tượng lệch hội tụ (aneuploidy) và/hoặc thay đổi giàn phân. Tầm quan trọng của các thay đổi hình thái học có liên quan chặt chẽ với cách diễn hình với sự lan rộng xâm nhập bệnh hoặc với tiềm năng di căn của u. Hình ảnh mô học của tinh chất ác là sự mất trật tự kèm biến một phần hay toàn bộ cấu trúc tổ chức bình thường một số dạng

có thể gọi ý hình thành không hoàn toàn một số cấu trúc như các tuyến hoặc các nhung mao, ngay cả ở các ung thư ít biệt hóa.

Mặc dù danh từ không được sử dụng theo nghĩa đó, hiện tượng giảm biệt hóa có thể thể hiện ở mức sinh hóa dưới hình thức tăng nội tiết tố hoặc các peptid có liên quan đến nội tiết tố có sự điều hòa bằng các cơ chế bình thường kiểm soát ngược không phù hợp (ví dụ như sản xuất quá mức corticosteroid do một u thường thận) hoặc sự tổng hợp không phải thuộc tính của loại tế bào liên quan nếu các tế bào được biệt hóa một cách bình thường (ví dụ sản xuất ACTH do khối u carcinoma phổi). Trong loại trường hợp này vốn gen của các tế bào ác tính được biểu lộ một cách không thích hợp. Một ví dụ khác là sự sản xuất không kiểm soát được của các immunoglobulin (chuỗi dày dà hoặc không dày dà) do các bệnh ác tính xuất phát từ các lymphocyt B.

Các dạng tổ chức học bất thường nhưng không có dày dà các điều kiện cho phép nói là giảm biệt hóa được gọi là rối loạn biệt hóa, có thể quan sát thấy loại hình này trong các tình trạng "tiền ung thư" ví dụ ở bờ biển biểu mô phế quản của những người hút thuốc lá. Các rối loạn này thường có thể hồi phục được. Việc dinh chỉ thuốc lá có thể làm bình thường hóa biểu mô phổi trong 5 năm.

#### ĐIỀU CẨM

Danh từ này bao gồm một số nét kiểu hình trong đó sự phối hợp gây các vấn đề lâm sàng có thể là nguyên nhân tử vong của bệnh ung thư. Các tế bào mất khả năng kiểm và khu trú hạn chế vào trong tổ chức, lan đến các vị trí lân cận, thực hiện sự thâm nhập và thoát khỏi mạch máu và tự nó có thể tăng sinh tại chỗ vùng chung quanh một cách bất thường. Các biến đổi tính chất sinh trưởng kèm theo các rối loạn sinh hóa có khả năng sinh hiện tượng di căn. Các ung thư thâm nhập có thể tiết ra một loại enzym làm hư hại các tổ chức trong đó có men collagenaza và hydrolaza của thể tiêu hóa, đã chứng minh được có sự sản xuất ra các chất hoạt hóa plasminogen dẫn đến tăng tốc độ tiêu fibrin, ngược lại, các chất tiêu đông máu có thể được giải phóng chung quanh các tế bào ung thư vào các thời điểm có sự kết dính tùng chỗ của tế bào có thể là nguyên nhân của sống sót. Trong các điều kiện thực nghiệm trong đó các tế bào ung thư có xu hướng chọn một cơ quan đặc biệt để làm ổ ưu tiên cho di căn, các phân tử bề

mặt của các tế bào di căn hình như có một áp lực đối với hệ mạch máu nuôi cơ quan đích đặc biệt đó. Một số lớn các giai đoạn sinh hóa được nêu lên coi như liên quan đến sự tuẫn tiến của một ung thư được tạo nên từ chon tăng sinh đồng nhất đến một khối u từ các quần thể tế bào phụ không đồng nhất, trong đó một số được tích lũy toàn bộ các enzym và phân tử bề mặt cần thiết cho khả năng gây di căn. Có lẽ vì lý do này mà tỷ lệ di căn thấp vào lúc sinh trưởng ung thư sớm mặc dù điều sẽ chứng minh các tế bào ác tính thường được giải phóng một cách liên tục và một số lượng lớn vào tuẫn hoán xuất phát từ một u. Những chất có thể ức chế các giai đoạn chủ yếu của quá trình di căn có một tầm quan trọng lớn trong danh sách các thuốc chống ung thư.

Hình như trong sự tuẫn tiến của một ung thư đã gây nên những rối loạn sinh hóa hoặc sinh lý cho phép có một mức độ đặc lập lớn, một sự gia tăng mức độ giảm biệt hóa và một khả năng gây ung thư lớn nhất nên người ta gọi hiện tượng đó là "tiền triển clon" và so sánh lý thuyết về tiến hóa của Darwin khi áp dụng vào hoàn cảnh này ở lầm tế bào.

#### NGUYỄN NHÂN

Sự phân bố tỷ lệ mắc ung thư thay đổi theo giới, dân tộc và hoàn cảnh địa dư. Hơn nữa, loại ung thư cũng thay đổi với tuổi tác. Các yếu tố di truyền và những thay đổi về môi trường bên trong, quanh tế bào giải thích một số khác biệt ghi nhận được trong tỷ lệ mắc các bệnh ác tính. Rõ ràng là, theo các công trình nghiên cứu dịch tễ học, các thay đổi trong ăn uống và tiếp xúc với các nhân tố hóa học hoặc vật lý xuất xứ từ môi trường bên ngoài góp phần vào sự phát triển các ung thư. Các chất của môi trường có quan hệ với tỷ lệ mắc bệnh ung thư có thể xếp thành ba loại lớn: Các tia xạ, các chất hóa học và các virus.

**Các yếu tố di truyền** Đối với phần lớn các bệnh ác tính thường gặp, tỷ lệ bệnh mới phát hiện ung thư tăng lên trong những người có tiền sử gia đình bị ung thư so với những người trong gia đình không có ai bị ung thư, nói chung tỷ lệ từ 1 đến 3. Ngày nay có thể tăng lên đạt tỷ lệ gấp 25 đến 30 lần hơn ở quần thể chúng trong một số nhóm bệnh nhân trong gia đình có người bị ung thư và hoặc đại tràng. Ngoài ra cũng có một số bệnh di truyền

hiếm dẫn đến hoặc một nguy cơ cao hơn xuất hiện một ung thư đặc biệt hoặc sự hiện diện của các tổn thương tiền ung thư các loại có thể tiến triển thành một bệnh ung thư thực sự.

Các bệnh ung thư có tính chất di truyền (hàng 78-3) có thể là biểu hiện duy nhất của khuyết tật di truyền hoặc vào trong một hội chứng rộng bao gồm nhiều rối loạn của sự phát triển. Kiểu di truyền của các bệnh này thường thuộc loại tự thân trội có độ biến thiên khác nhau một nửa các con của bệnh nhân có những bệnh đó có thể chịu sự di truyền của các khuyết tật gen.

#### Bảng 78-3. Các bệnh ung thư di truyền

##### I. Ung thư di truyền

- U nguyên bào vũng mạc.
- Bệnh da u tuyến nội tiết (hội chứng Werner)
- U tế bào uva crôm và carcinoma lõi tuyến giáp trạng (hội chứng Sipple).
- U hóa thư thể (chemodectoma)
- Bệnh polyp đại tràng.
- Hội chứng Gardner.

##### II. Trạng thái tiền ung thư

- A. Hội chứng loạn sản phổi.
  - Bệnh u xơ thận kinh
  - Xo cù xám
  - Hội chứng Von Hippel-Lindau
  - Bệnh lồi xương
  - Hội chứng Peutz-Jeghers
  - Hội chứng da u loạn sản phổi Ondsen
- B. Bệnh da di truyền
  - Bệnh khô da nhiễm sắc tố.
  - Bạch tạng
  - Hội chứng Werner
  - Loạn sản biểu bì dạng hội edem.
  - Bệnh bong biểu bì bọng
  - Loạn sừng bẩm sinh.
- C. Hội chứng thể nhiễm sắc để gây
  - Hội chứng Bloom.
  - Hội chứng Fanconi.
- D. Hội chứng thiếu hụt miễn dịch
  - Mất điều hòa giãn mao mạch.
  - Hội chứng Wiskott-Aldrich.
  - Hao hụt miễn dịch xuất hiện muộn.
  - Vô gammaglobulin huyết gắn với X

Các trạng thái tiền ung thư đã được tập hợp thành bốn loại chính theo Fraumeni (hàng 78-3). Các hội chứng loạn sản phổi di truyền theo kiểu tự thân trội. Bệnh u xơ thận kinh chuyên dụng sa coen - Bệnh da di truyền là các bệnh di truyền tự thân lặn hiếm ở ngoài da. Các hội chứng thể nhiễm sắc móng mạnh biểu hiện dưới dạng thể nhiễm sắc không ổn định và sự sắp xếp lại biểu hình nhân giao lép; các bệnh nhân này có tỷ lệ cao bệnh bạch cầu cấp. Mất điều hòa giãn mao mạch là một dạng thiếu hụt miễn dịch mắc phải, cũng thuộc loại có thể nhiễm sắc để gây những bệnh nhân có thiếu hụt hụt miễn dịch mắc phải hoặc di truyền đều có tỷ lệ cao mắc bệnh ung thư nhất là các bệnh ác tính tăng sinh lympho - Nói giống cũng thuộc các yếu tố di truyền đều có một vai trò trong tỷ lệ mắc bệnh ung thư nhưng việc nhận định các thông tin dịch tễ học thường khó vì có nhiều tác động kinh tế xã hội và môi trường tham gia. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư cũng như tỷ lệ tử vong do ung thư đều cao ở người da đen so với người da trắng ở Mỹ, sự khác biệt này là do tỷ lệ ung thư của nam giới da đen cao hơn. Cũng có thể do phát hiện bệnh muộn hơn và điều trị kém nhưng cũng chỉ đúng một phần, không phải là tất cả, giải thích sự khác biệt về tỷ lệ sống sót. Vai trò quan trọng của các yếu tố môi trường đã được chứng minh khi nhận thấy có sự khác biệt về tỷ lệ mắc ung thư ở người châu Á sống ở Hawaii hoặc ở California.

##### Các bức xạ

Người ta ước lượng có ít nhất 3% bệnh nhân ung thư là do tiếp xúc với bức xạ. Bức xạ có thể lấy đi các điện tử của các nguyên tử gọi là bức xạ ion hóa. Gồm các sóng điện tử như tia X và tia gamma nhưng cả các phân tử tích xạ như các proton. Đơn vị đo lường bức xạ, do năng lượng do tiếp xúc với bức xạ và chất hấp thụ: 1 rad = 100 erg/g; 1 gray = 1 joule/kg = 100 rad.

Những thông tin về khả năng của các bức xạ, với liều lượng đối lớn, gây được ung thư ở người xuất phát từ các nghiên cứu trên những người sống sót sau các lần thả bom nguyên tử, trên những người tiếp xúc một cách gần tiếp với các chất phóng xạ tại xưởng họ và trên các bệnh nhân tiếp xúc với bức xạ trong y học nhằm mục đích chẩn đoán và điều trị. Người ta biết rằng trên thực tế mọi tổ chức đều có thể dễ bị ung thư do bức xạ với độ nhạy cảm khác nhau. Các tổ chức nhạy cảm nhất là tủy xương,

và và giáp trạng. Thời gian tiềm tàng chỉ là 2-5 năm đối với bệnh bạch cầu cấp và 5-10 năm đối với phần lớn các u đặc. Tỷ lệ mới mắc bệnh cao với bệnh bạch cầu trên các bệnh nhân đã được điều trị bằng bức xạ do có bệnh ung thư và bệnh viêm dinh cốt sống và các ung thư tuyến giáp trạng ở các trẻ em được chữa bằng tia phóng xạ do có tăng sinh tuyến ѕc.

Bức xạ mặt trời do tiếp xúc với bức xạ điện - tử của mặt trời là yếu tố nguy hại chủ yếu của ung thư da. Rằng chứng về mối liên quan đó là các bệnh án dịch tễ học và thực nghiệm. Ung thư da hiếm ở người da đen và các nhóm dân tộc xám màu, trong lúc rất phổ biến ở các vùng thâm thể tiếp xúc với ánh sáng mặt trời; hay gặp ở các người làm việc ngoài trời. Bệnh nhân mắc những bệnh di truyền như khuyết da nhiễm sắc tố và bạch tạng có tần thương vuông lèn khi tiếp xúc với mặt trời và có nguy cơ rất lớn bị ung thư da.

Tác dụng gây ung thư của bức xạ mặt trời quan trọng nhất là ở dài phổ 290 đến 320 nm bức xạ từ ngoại - đồ da xuất hiện chậm (say nắng). Phổ chiều dài của sóng tương ứng với phổ tác dụng gây nên các tần thương ở mức ADN do tia tử ngoại gây ra.

Tiếp xúc với các tia mặt trời cực tím cũng là một yếu tố nguy hại gây u hắc tố. Cũng như đối với mọi ung thư da, tần suất mắc u hắc tố cao ở các cư dân sống ở một vị trí gần đường xích đạo có sự tiếp xúc nhiều nhất với các tia cực tím.

#### Thuốc lá

Nhiều công trình nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh là khói thuốc lá hút vào là một tác nhân gây ung thư chính của môi trường. Tỷ lệ mới mắc bệnh ung thư phổi nhiều gấp 10 lần ở nam giới hút thuốc lá so với số lượng không hút. Không những thế, hút thuốc lá đi song song với tỷ lệ ung thư vùng miệng, thực quản, thận, bàng quang và tụy tăng. Một chất đặc biệt của khói thuốc lá được được gọi là "hắc in" có rất nhiều chất hóa học, đặc biệt thực nghiệm đã chứng minh là những chất gây ung thư tiếp xúc. Không những thế, hoạt hóa chuyển hóa các hợp chất thuốc lá, ví dụ các N-nitrosamin vòng có thể sản sinh ra các chất gây ung thư tác động trên tế bào của các cơ quan nội tạng. Các bệnh ác tính liên quan đến ung thư là nguyên nhân của 1/3 tổng số tử vong của nam do ung thư ở Mỹ và 5% đến 10% tổng số tử vong do ung thư ở nữ. Các tỷ lệ này hiện

đang tăng lên ở nữ từ đại chiến thế giới lần thứ hai và cũng có nguy cơ tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi vượt quá tỷ lệ mắc ung thư vú vào năm 1990.

Chắc chắn là hành động thực sự có hiệu quả để chống lại ung thư hiện nay không phải là việc áp dụng nghiên cứu di truyền học phân tử, mà là chống hút thuốc lá. May là việc ngừng hút thuốc lá đã làm giảm tần suất nguy cơ cho nên sau 10 - 15 năm, những người trước kia đã hút cũng có nguy cơ bị ung thư như những người không hút. Vai trò của thầy thuốc là rất quan trọng trong việc quyết định ngừng hút vì đó là một thói quen rất khó bỏ. Thầy thuốc cần có thái độ dứt khoát và cương quyết chống thuốc lá.

#### Tiếp xúc nghề nghiệp

Bệnh án đầu tiên về một ung thư có liên quan đến nghề nghiệp là của Percival Pott, có tần suất rất cao, bắt thường đó là ung thư da bìu ở những người thợ cống ở London năm 1775. Ngày nay ta đã biết rằng các ung thư da (bao gồm cả da bìu) có thể gây nên do một loạt các chất xuất phát từ hắc in than như những chất tiếp xúc ở các ống khói thành phố London. Các công trình nghiên cứu dịch tễ học cũng đã nêu lên mối liên quan giữa ung thư phổi và việc tiếp xúc với các sản phẩm phụ của than. Rằng 78-80% một danh sách (không đầy đủ) các yếu tố công nghiệp được biết, có thể gây ung thư.

**Bảng 78-4. Ví dụ về các chất gây ung thư nghề nghiệp**

Nguyên nhân	Vị trí ung thư
Arsen (vô cơ)	Phổi, da, gan.
Amian	U trung biểu mô, phổi.
Benzon	Bệnh bạch cầu
Hợp chất crôm	Bàng quang.
Bức xạ (làm việc làm	
mô, sơn mịt đồng	Nhiều vị trí.
bồ hòn, quang)	
Khai mỏ tạc	Phổi
Hydrocarbon da vòng	
(sản phẩm phụ của than)	Phổi da.
Clorua vinyl	Angiosarcoma gan.

#### Ô nhiễm môi trường

Rõ ràng là việc tiêu thụ thuốc lá và tiếp xúc công

nghiệp và một số nghề (nhất là loại có liên quan với hắc ín và các sản phẩm phau đối của than) làm tăng tỷ lệ mắc ung thư phổi. Khi đã tính tất cả nguy cơ liên quan với tiếp xúc với các yếu tố đó thì các bằng chứng dịch tễ học nói lên mối liên quan giữa ô nhiễm không khí của môi trường xung quanh và ung thư phổi vẫn chưa đủ tính thuyết phục. Các công trình nói lên mối liên quan giữa tỷ lệ mắc ung thư phổi và nồng độ cao hydrocarbon da vùng và benzo (a) pyren trong không khí ở thành phố trở lên phức tạp do khó loại trừ một bên là cả sự tiếp xúc với các chất đó do hút thuốc và bên kia là do nghề nghiệp.

#### Thuốc men

Người ta cũng đã chứng minh là một số hormone và được phẩm có thể gây ung thư. Diethylstilbestrol (DES), estrogen không steroid tổng hợp dùng trong một thời gian để làm giảm chảy thai ở phụ nữ có mang, làm tăng lên tỷ lệ ung thư âm đạo và cổ tử cung trên con gái của những bệnh nhân này tiếp xúc với chất đó trong tử cung. Cũng thấy có tăng lên tỷ lệ mắc ung thư tử cung của phụ nữ dùng estrogen liên hợp để chữa các triệu chứng có liên quan đến mãn kinh; Việc sử dụng đồng thời progesteron và giảm liều estrogen có thể ngăn ngừa được biến chứng này.

Người ta đã chứng minh là các thuốc có gốc alkyl làm tăng tần suất bệnh bạch cầu cấp thể tuy và có thể cả các bệnh ác tính khác nữa. Thường các chất này được dùng trong các trường hợp ung thư có tiền lượng xấu đáng ngai hơn nhiều so với nguy cơ mắc ung thư, thứ hai có thể xảy ra về lâu dài. Tuy nhiên do có nguy cơ này, nên người ta đang tìm các phương pháp để tránh phải dùng các chất có gốc alkyl, đối với các bệnh thực sự và lâu dài cần hóa trị liệu, như bệnh Hodgkin chẳng hạn.

Tỷ lệ mắc u lympho mô bào cao hơn nhưng có cả trong các u đặc ở những người nhận ghép các cơ quan đã được điều trị bằng chất giảm miễn dịch như azathioprin và prednison. Cũng có tình trạng tăng như vậy ở những người có thiểu hụt miễn dịch di truyền hoặc mắc phải ví dụ như SIDA. Người ta cho các hiện tượng đó là do giảm kiểm soát miễn dịch, nhưng cũng có thể dùng, hoạt hóa một virus gây ung thư tiềm tàng hoặc kích thích miễn dịch kinh điển phối hợp với hệ miễn dịch hư hỏng.

#### Ăn uống

Vai trò của chế độ ăn uống là nội dung của nhiều cuộc điều tra rất tích cực nhưng cũng có nhiều ý kiến bất đồng lớn. Có nhiều giả thuyết về ăn uống trong bệnh sinh của ung thư dẫn đến một số hình thức điều trị chống ung thư không chính thức không dựa trên căn cứ khoa học. Nhưng các phương pháp điều trị bằng ăn uống không có cơ sở đó lại lan truyền trong nhân dân và bệnh nhân trong lúc các phương pháp điều trị hiện có chưa đảm bảo đem lại hiệu quả chắc chắn vào thời điểm mọi người đều quan tâm đến một chế độ ăn lành mạnh hơn, kết quả phân tích dịch tễ học những thay đổi giữa các nước về tỷ lệ mắc ung thư và so sánh tần suất với các loại ung thư trong cư dân có tập quán ăn uống khác nhau đã cung cấp một số lượng rất lớn các dữ liệu nói lên vai trò của ăn uống đối với sự xuất hiện phần lớn vị trí ung thư. Các công trình nghiên cứu này được tập hợp và phân tích trong một tài liệu chính thức được công bố "Diet, Nutrition and Cancer". Những hướng dinh dưỡng tạm thời đã được đề xuất và phù hợp với tập quán ăn uống tốt vừa có thể giảm được nguy cơ ung thư:

1. Giảm mỡ bão hòa và không bão hòa trong việc cung cấp calo hàng ngày ở mức trung bình hiện nay là 40% xuống mức 30%.
2. Dựa vào trong chế độ ăn hàng ngày từ các hoa quả (nhất là loại có nhiều caroten và thuộc họ cải) và các hạt ngũ cốc hoàn toàn (số); những chất này cung cấp đủ lượng vitamin A và C và các sợi cho phép bài được chất phụ trong chế độ ăn hàng ngày.
3. Hạn chế đến mức thấp nhất các thức ăn hun khói và ướp muối
4. Dùng vỉa phai nước giải khát có độ cồn thấp vì làm tăng nguy cơ xuất hiện một số ung thư nhất là khi có kèm hút thuốc lá.

Các dữ kiện thực nghiệm phù hợp với kết quả nghiên cứu dịch tễ học nhưng các nghiên cứu hỗ trợ là cần thiết để tìm hiểu các yếu tố ăn uống tham gia như thế nào vào việc sinh ung thư. Ví dụ, các dữ liệu dịch tễ học cho thấy có sự phù hợp lớn giữa tiêu thụ mổ và xuất hiện ung thư thuộc mọi vị trí nhất là ở đại tràng và vú. Trong những cách giải thích về hiện tượng đó, có ý kiến cho là béo phì quá mức gây tăng chuyển đổi androstanedion thành estron dẫn đến sinh ung thư ở vú, nhưng cũng có thể kích thích bài tiết muối mật làm tăng sản xuất các chất gây

ung thư do các virus khuẩn ở đại tràng. Vitamin C có thể dễ phòng ung thư qua cơ chế kim hâm sự hình thành các hợp chất N-nitroso trong ổ tiêu hóa nhưng cũng chưa có một bằng chứng gì về phòng ung thư trên người bằng vitamin C. Các sợi thực ăn làm vận chuyển nhanh các chất có tiềm năng gây ung thư qua đại tràng và có thể giải thích tỷ lệ thấp ung thư đại tràng và trực tràng ở châu Phi nhiệt đới.

Một điểm rất quan trọng cần nhớ rằng chưa có một bằng chứng khoa học nào hiện có khả dĩ khẳng định tác dụng chống gây ung thư của vitamin hoặc muối đường bổ sung với số lượng lớn hơn hoặc so với chế độ ăn được biết trước. Có điều chắc chắn là việc sử dụng các chất đó với liều lượng cao không có chỉ định trong điều trị các bệnh ác tính rõ rệt. Thầy thuốc cần ý thức rằng hiệu quả của điều trị bằng dinh dưỡng mà bệnh nhân ung thư muốn dùng là không dựa trên một căn cứ khoa học nào cả. Thật là đáng buồn khi các bệnh nhân có thể chữa khỏi được ung thư bằng các phương pháp điều trị đã được chứng minh là có hiệu lực lại bị lừa phỉnh đến mức bỏ thuốc vào các phương pháp ăn uống đó.

#### Virus

Mặc dù có nhiều nghiên cứu về bệnh sinh của ung thư do virus từ các u của chuột thực nghiệm sang nguyên nhân virus của ung thư người vẫn chưa được chứng minh loại trừ một trường hợp là bệnh ác tính hiếm của các lympho bào T. Có nhiều tình huống trong đó các virus có liên quan đến sự xuất hiện các ung thư đặc biệt có tỷ lệ cao trong một số vùng địa dư mặc dù ví dụ nguyên nhân chưa có thể được xác định. Virus Epstein-Barr có mối quan hệ không khí với u lympho Burkitt và hình thái đặc biệt của các antigen hòa hợp tổ chức đối với carcinoma mũi họng. Mặc dù virus Epstein-Barr có thể nhiễm các tế bào lympho B (tế bào chủ đạo nhận nhiễm trùng) và chuyển dạng trong nuôi cấy song chưa có một bằng chứng nói lên chuyển dạng đó là nguyên nhân của bệnh trên lâm sàng.

Có mối quan hệ giữa nhiễm virus viêm gan B và tỷ lệ mắc carcinoma tế bào gan, nhưng ở đây cũng vậy không có một bằng chứng nào nói lên đó là nguyên nhân bệnh. Nhiễm kính điện virus vào các tế bào gan có thể tạo điều kiện cho các tế bào này sinh carcinomas. Cũng có thể kể một loại dòng yếu tố trong đó bệnh sốt rét, suy dinh dưỡng và tiếp xúc với aflatoxin. Cũng có một mối liên quan về một

thống kê giữa nhiễm virus herpes đơn typ 2 lây truyền theo đường sinh dục và tỷ lệ mắc bệnh ung thư cổ tử cung.

#### Nguy cơ ung thư

Biết các yếu tố di truyền và môi trường liên quan với tỷ lệ mắc bệnh ung thư có thể cho phép thùy thuỷ có quan tâm đến vấn đề xác định những bệnh nhân có nhiều nguy cơ mắc bệnh ác tính. Sự có mặt của một số bệnh di truyền trong gia đình của bệnh nhân có thể gợi ý triển khai các xét nghiệm bổ sung cho phép phòng ngừa và phát hiện bệnh sớm, ví dụ cắt bỏ dự phòng đại tràng ở những người có bệnh polyp đại tràng gia đình. Các yếu tố môi trường làm tăng nguy cơ ung thư cần được phát hiện và loại trừ. Lê có nhiên, thay đổi lối sống của một người nhằm mục đích tránh tiếp xúc với yếu tố gây ung thư có thể đòi hỏi cố gắng rất lớn của thầy thuốc cũng như của bệnh nhân.

#### BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Sự có mặt của một tổn thương ác tính có thể không gây nên một triệu chứng nào trên một bệnh nhân ung thư do tổn thương đó. Tổn thương ban đầu có thể trong một thời gian không được phát hiện và ít có ảnh hưởng trong việc duy trì các chức năng thân thể bình thường và các ảnh hưởng lâm sàng là do tiềm năng di căn và sinh trưởng. Không những thế, sự hiện diện các di căn không bắt buộc phải dẫn đến một bệnh có biểu hiện lâm sàng. Những bệnh nhân bị carcinoma đại tràng mà bệnh lan đến quá giới hạn điều trị bằng ngoại khoa vẫn có thể sống hàng tháng, thậm chí hàng năm với các tổn thương di căn phổi hoặc bụng rất dễ dàng phát hiện và vẫn không có triệu chứng gì cho đến khi một chức năng thực thể chủ yếu bị xâm lấn hoặc xuất hiện biến chứng tắc.

Ba loại có thể có thể gây nên bệnh cảnh lâm sàng trong khuôn khổ các bệnh ác tính (hàng 78-5). Tác dụng trực tiếp thử phát do đẽ ép hoặc xâm nhập vào các tổ chức bình thường, giải phóng các cytokin, hormone và các chất khác có hoạt tính sinh học tại chỗ hoặc lan rộng hơn, tác dụng tâm lý thử phát. Mỗi yếu tố đó có thể góp phần đóng keo vào cường độ bệnh mà bệnh nhân thấy được. Các triệu chứng do giải phóng những chất có hoạt tính sinh học cũng như các vấn đề chung gây nên do các tổ chức còn chưa góp chung dưới danh từ "hội chứng cận ung thư".

### **Ảnh hưởng của khối u**

Trong phần lớn trường hợp, các u có biểu hiện lâm sàng do lan rộng tại chỗ bit tắc các tổ chức bệnh lý trong lúc các tế bào ác tính tăng sinh vào trong các cấu trúc của cơ quan bị xâm nhập. Việc thay thế tuy xứng do bệnh hạch cầu dẫn đến giảm sản xuất các yếu tố tế bào bình thường của máu; ung thư phổi làm cản trở trao đổi oxy ở mức phế nang bị tổn thương; ung thư tiền phát xương hoặc di căn gây suy yếu cấu trúc bê tông dẫn đến gãy xương bệnh lý; u gan thay các tế bào gan bình thường và gây trở ngại các chức năng gan.

### **Bảng 78-8. Triệu chứng do bệnh ác tính**

#### **I. Ảnh hưởng của khối u**

- A. Cắt bỏ do chèn ép hoặc xâm lấn
- B. Bit tắc mạch máu, ống và kẽm
- C. Dứt các mạch máu.

#### **II. Ảnh hưởng xa (hội chứng cận ung thư)**

- A. Sản xuất hormone bất thường
- B. Bệnh thần kinh và rối loạn thần kinh trung ương
- C. Tூn thương da
- D. Rối loạn chuyển hóa
  - 1. Chán ăn-gây
  - 2. Sát
  - 3. Hội chứng viêm mạn tính
- E. Bệnh máu.
- F. Mất miễn dịch
- G. Bệnh tạo vú và viêm mạch

#### **III. Ảnh hưởng tâm lý xã hội**

- A. Mất tự chủ
- B. Chấp nhận sự kết thúc bản thân
- C. Cảm giác đau đớn mất mát
- D. Chia ly và cảm giác bị bỏ rơi

Chèn ép các cấu trúc bình thường là hậu quả thảm hại của sự lan rộng tại chỗ gây nên bit tắc một phần hoặc hoàn toàn các cơ quan có ống, các mạch máu và hạch mạc - các ung thư đại tràng có thể gây tắc ống tiêu hóa; ung thư phổi cản trở dòng khí không qua phế quản và có thể cản "tĩnh mạch phổi" trở về; các bệnh ác tính ở gan và đường mật dẫn đến vàng

da do tắc mật. Những ung thư trong khoang bụng có thể đè lên niệu quản và gây suy thận; trong các trường hợp nặng việc xâm nhập mạch máu có thể làm đứt mạch gây xuất huyết. Cảm giác đau do đè hoặc kéo các sợi thần kinh là hậu quả thứ ba của xâm lấn tại chỗ. Khi bệnh ác tính làm tăng chèn các tổ chức thần kinh ở trong hộp sọ thì có thể xuất hiện nhức đầu và nôn nhưng cũng có thể gây cảm co giật hoặc rối loạn chức năng não.

#### **Hội chứng ung thư**

Sự phát triển quá trình ung thư là kết quả của biểu hiện không phù hợp và/hoặc không kiểm soát được của một số gen có chức năng chủ chốt đối với sự tăng sinh và phân hóa tế bào đồng sự của quá trình ác tính tăng lên do bộc lộ tiếp theo đó các thông tin di truyền bổ sung trong hiện tượng tiến triển đó, các thông tin gen bất thường có thể biểu lộ gây nên các hậu quả sinh lý nặng nề ở người bệnh. Như đã nói ở trên, có thể có sự tổng hợp quá mức của một sản phẩm g en mà bình thường ra chỉ thấy trong typ tế bào riêng biệt hoặc tế bào ác tính có thể tổng hợp một phân tử mà bình thường ra không bắt nguồn từ tế bào đồng sự lành mạnh của nó. Một loại phân tử thường được các tế bào ác tính sản xuất ra lại rơi vào nhóm các hormon polypeptid. Việc tổng hợp hormon chống lối niệu hay ACTH do ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc parathormon của một số ung thư có vú da là những ví dụ. Các phân tử có thể gây ra một bệnh lâm sàng bằng cách tăng kích thích quá mức các chức năng sinh lý bình thường. Các phân tử có hoạt tính đã được khám phá, tương đồng hoặc đồng nhất với các yếu tố tăng trưởng đã biết. Khi năng lực kích thích để tăng sinh qua trung gian sản xuất các tác nhân tăng trưởng chủ yếu đã được bàn đến.

Phần giới thiệu ngắn gọn này cho thấy các tác nhân có hoạt tính sinh học do các tế bào ác tính sản xuất ra có thể đóng một vai trò quan trọng trong lâm sàng vì những lý do sau đây:

1. Chúng có thể dùng làm chỉ điểm sự tồn tại của một typ nhất định ung thư. Việc săn khám phà ra các yếu tố chỉ - điểm như vậy tiến triển của bệnh có thể làm tăng khả năng chữa khỏi bệnh. Chúng cũng có thể được dùng để theo dõi tiến triển lâm sàng của bệnh và dự kiến tái phát.

2. Hoạt tính sinh học nội tại của các nhân tố đó có thể gây nên các triệu chứng. Trong một số trường

hợp, chúng có thể trở thành những vấn đề làm sảng chì yếu quyết định sự sống sót bệnh nhân (ví dụ tăng calci máu).

3. Chúng có thể dùng để phát khởi trực tiếp sự tăng sinh ung thư. Đến lượt mình, các tác nhân phát khởi tăng trưởng trở thành loại này có thể trở thành mục tiêu cho những tiếp cận mới trong điều trị chống ung thư.

Các biểu hiện căn ung thư nói lên sản xuất hổn loạn hormone sẽ được mô tả trong chương 303, các biểu hiện thần kinh của ung thư trong chương 303. Bây giờ chuyển sang mô tả những rối loạn chuyển hóa, huyết học và mất miến dịch liên quan với ung thư.

#### Rối loạn chuyển hóa

Sút cân thường phối hợp với chân ăn là một trong những vấn đề cơ bản và rất đặc biệt gặp ở các bệnh nhân ung thư. Gây sút nhiều có thể dẫn đến suy kiệt. Nguyên nhân của rối loạn này gặp này và có tính chất quyết định tiền lượng sinh mạng còn cần được xác định mặc dù đã xác định được nhiều yếu tố tạo thuận. Rối loạn vị giác và khứu giác, hoạt động không bình thường của ống tiêu hóa, như cầu nồng lượng rất cao của khối u, mất khả năng thích ứng tiêu thụ năng lượng với hấp thu chất dinh dưỡng được coi là nguồn gốc gây suy kiệt của bệnh nhân ung thư. Rối loạn sinh hóa của chuyển hóa năng lượng đã được biết rõ trên bệnh nhân. Các acid béo bị oxy hóa nhiều hơn glucose, gây tăng chuyển hóa hydrocarbonyl - ky khí và giảm phosphoryl hóa oxy. Hiệu ứng này dẫn đến tiêu thụ ATP không hiệu quả làm giảm năng lượng. Tuy nhiên cũng thấy là không lý giải nào có thể nói rõ được tầm quan trọng của vấn đề.

Trong trường hợp điển hình, bệnh nhân chân ăn không thể tiêu thụ được thức ăn mặc dù ý thức được rõ cần thiết phải tăng nhập thức ăn. Bệnh nhân hay phản cảm chủ yếu có vị giác khó chịu - Sở thị lực hay được nói đến. Nếu có buồn nôn thì nên thực sự cẩn thận có lẽ vì bệnh nhân do quá đói bụng nên không ăn uống gì.

Những kỹ thuật cung cấp thức ăn bằng xông đặt trong ruột hoặc theo đường tĩnh mạch có thể nuôi dưỡng ngoài ruột hoàn toàn cho các bệnh nhân ung thư và đã được mô tả kỹ khi áp dụng với các bệnh không ác tính. Hiện nay chưa có một căn cứ gì để nói rằng cung cấp chất dinh dưỡng theo phương pháp đó có thể, một mình nó, can thiệp vào tiến

trình của bệnh ác tính. Nhưng các thử nghiệm làm sàng cho phép nghĩ rằng có một chỉ định bài phạ dinh dưỡng bằng ruột ngoài ruột trong trường hợp chuẩn bị cho bệnh nhân ung thư kèm ruột dinh dưỡng có thể chịu đựng được một phẫu thuật hoặc một chương trình hóa trị liệu, nếu không sẽ không đủ sức chịu đựng.

Người ta có chế ra một polypeptid do các đại thực bào sản xuất, chất cacchetin. Phản ứng này có thể tạo ra một hội chứng giống hội chứng suy kiệt ở các động vật thực nghiệm và cuối cùng có thể là một cách giải thích hội chứng khó chịu và gây cảm này.

Sốt là một dấu hiệu khác phối hợp với ung thư và thông thường được cho là do nhiễm trùng. Là vi sinh trạng suy yếu hay đi kèm theo ung thư và giảm tỷ lệ bạch cầu hạt, các tế bào đơn nhân lưu hành do các biện pháp chữa cháy tấn công gây ra, nên các kiểu nhiễm khuẩn gặp trên những bệnh nhân này có thể là bất thường. Trong việc đánh giá một hội chứng sốt nguyên nhân không rõ ở bệnh nhân, cần nghĩ đến nhiễm trùng do các vi khuẩn nấm, virus và động vật nguyên sinh (xem chương 9). Còn lại là những trường hợp bất thường trong đó sốt không thể giải thích được bằng nhiễm khuẩn và phải cho là do nguyên nhân nội tại của chính ung thư.

#### Rối loạn huyết học

Trong những thể lùn rộng của các bệnh ác tính, thấy có tăng tỷ lệ thiếu máu. Các cơ chế giải thích thiếu máu trong hầu hết các trường hợp là ngoại lai đối với khối u và có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau. Tăng huy động cầu có thể thứ phát sau cường kích, tiêu huyết vi mạch, các sự kháng thể, cơ chế này đặc biệt hay gặp trong các hội chứng tăng sinh dòng lympho. Thiếu máu do xuất huyết kim dão là một trong các dấu hiệu chính của ung thư ống dạ dày ruột, giảm sản xuất hồng cầu có thể do thiếu sắt do xuất huyết, thiếu vitamin B12 hoặc folat, mất hồng cầu do ung thư xâm nhập tủy, độc hóa do trị liệu hoặc chảy mồ hôi. Cuối cùng thiếu máu còn có thể phối hợp với một chứng viêm漫 tính.

Giảm bạch cầu hạt thông thường liên quan với xâm nhập tủy của một bệnh máu ác tính nhưng cũng có thể thứ phát sau hóa trị liệu. Các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu thường trùng với giảm hồng cầu. Suy giảm một hoặc tất cả các huyết cầu trong máu lưu thông có thể do một hay nhiều thể suy tủy hay giảm tủy gây nên, và cũng thường được coi như biểu hiện

tiền bệnh bạch cầu.

Có thể thấy tăng các huyết cầu trong máu. Da hồng cầu thu phát sau sản sinh quá mức erythropoietin gấp trong bệnh carcinoma thận, gan và các u mạch tiêu não. Tăng bạch cầu hạt có thể do xâm nhập tế bào ung thư vào tủy hoặc đáp ứng viêm của ung thư và có thể gặp phản ứng giả bạch cầu rõ rệt trong các ung thư không thuộc hệ tạo máu.

Tăng tiểu cầu không liên quan với một bệnh tuy nguyên phát thường phối hợp với một bệnh ác tính toàn thể.

Tăng đông máu là một biến chứng hiếm gặp trên tam sảng của ung thư mặc dù có thể phổ biến hơn nhiều ở mức dưới tam sảng. Các u sản xuất ra mucin và các ung thư tuyến, đặc biệt ung thư tụy tạng và dạ dày là những ung thư dùng hàng đầu trong các loại có phối hợp với một bệnh cảnh tam sảng đông máu nội quản rải rác (CIVD). Đông máu nội quản có thể biểu hiện dưới dạng viêm tắc tĩnh mạch di chuyển nguyên nhân không rõ có thể gây nên huyết khối tĩnh mạch hoặc tắc mạch phổi. Tăng đông máu có thể phối hợp với một viêm nội tạng mạc gây đứt (không do nhiễm khuẩn) và các đợt huyết khối tắc mạch kèm theo. Những tổn thương này làm phức tạp thêm bệnh cảnh tam sảng. Điều trị ung thư nguyên thủy là cách xử lý biến chứng này có hiệu quả nhất. Điều trị chống đông với tất cả các nguy cơ gây nên, dựa trên các nguyên tắc điều trị CIVD (chuong 54 và 281) có thể cho phép kiểm soát tình hình trong những thế cấp tính.

Bệnh bạch cầu cấp tính tiền tuy bao thường phối hợp với các rối loạn cầm máu có liên quan với trạng thái tăng đông. Các bệnh chu hạch ác tính chưa trưởng thành có thể giải phóng các chất tiền đông máu nguồn gốc của CIV. Trong trường hợp này việc phối hợp điều trị chống đông ở giai đoạn đầu của điều trị chống bệnh bạch cầu làm tăng hy vọng tiến triển tốt.

#### Giảm miễn dịch

Các ung thư rỗng kèm theo rối loạn chức năng miễn dịch có thể phát hiện bằng nghiên cứu phản ứng da đối với những kháng nguyên khác nhau và bằng nghiên cứu đáp ứng lympho bào với các chất gây ung thư in-vitro. Không những thế nhìn chung, có mối liên quan giữa diễn rộng của bệnh ác tính với

mức độ rối loạn miễn dịch. Mặc dù có nhiều dữ kiện thực nghiệm được công bố về vấn đề này, song vẫn chưa có thể trả lời được hai câu hỏi quan trọng nhất liên quan với giảm miễn dịch ở các bệnh nhân ung thư:

- 1) Cơ chế ức chế là gì? 2) Giảm miễn dịch có phải chỉ là đơn giản thử phát trong trạng thái ung thư hoặc có thể lại là nguyên nhân (vụy giảm kiểm soát miễn dịch?)

Những dữ kiện thực nghiệm khiến nghĩ đến thiếu hụt chức năng các tế bào T và B nhưng đồng thời cũng có những rối loạn đại thực bào trong nguyên nhân của giảm sức năng lực miễn dịch của bệnh nhân ung thư. Các bệnh ác tính tiên phát của các tế bào lympho kèm theo những rối loạn chức năng của quần thể tế bào bị bệnh. Một số bệnh tăng sinh lympho có đặc điểm là tăng các phản ứng tự miễn đặc biệt trong trường hợp 25% các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu thể lympho mạn tính. Ngoài ra cả hóa trị liệu lẫn tiêm liệu đều có thể gây giảm dài ngày chức năng miễn dịch. Một trong nhiều cách tiếp cận điều trị ung thư là thử gây một đáp ứng miễn dịch có hiệu quả, với hy vọng hoạt động miễn dịch chống ung thư có thể tự nó hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị kinh điển, loại trừ quần thể tế bào ác tính. Các kháng thể đơn dòng chống các kháng nguyên có mặt tương đối nhiều trên các tế bào ung thư có thể cung cấp những vũ khí để tái lập hoặc tăng kích thích các đáp ứng miễn dịch chống lại khối u. Những kết quả tốt sơ bộ đã được công bố bằng sử dụng cytokine như interferon, thử làm sảng với liều cao interleukin 2.

#### Ánh hưởng tam tý xã hội

Chẩn đoán ung thư gây ngay trong tâm trí bệnh nhân và gia đình họ nhiều câu hỏi và lo lắng dõi hỏi người thầy thuốc giờ và có kinh nghiệm phải rất quan tâm. Việc này lại càng đúng nếu loại ung thư của bệnh nhân lại có tiên lượng xấu hoặc khi bệnh tái phát.

Trong các vấn đề nhân cách khiến bệnh nhân phải lo lắng có hai vấn đề đặc biệt khó giải quyết, cảm giác bất lực và mất tự chủ. Những vấn đề đó bao gồm cả độc lập về tài chính lẫn độc lập về mọi hoạt động của bản thân và tương lai của họ. Khó khăn chấp nhận sự kết thúc của chính mình có mối liên

quan hệ với các vấn đề đó và làm tăng thêm cảm giác cô đơn. Nguyên nhân thứ ba gây lo âu là sự đau đớn và cảm giác bối rối. Cả hai cùng sự chia ly với những người thân vừa là hình dung trước vừa là thực tại, gây một cảm giác trống trải cô đơn, bị bỏ rơi.

Các phản ứng đối với stress tâm lý do các vấn đề trên gây nên chỉ có thể được giải quyết một cách có hiệu quả bằng người trong nghề hiểu rõ về cách của bệnh nhân và môi trường xã hội tinh thần của họ. Cảm giác này có thể trở nên cảm giác khác vào một thời điểm nhất định, nhưng những phản ứng thường gặp gồm bồn chồn, khóc từ cơ mình lại và trầm cảm. Những biến chứng do phản ứng của gia đình bệnh nhân và những ý nghĩ của bản thân bệnh nhân về bệnh tật sẽ tham gia thêm vào các vấn đề đó. Mặc dù có các stress đó song số bệnh nhân mắc những bệnh ung thư không thể chữa khỏi vẫn có khả năng làm chủ tinh thần và sống một cách sáng tạo hơn, có ý nghĩa hơn. Thành công tri tuệ và cảm xúc đối với thầy thuốc là điều hiển nhiên nên chú ý hơn nữa đến các phản ứng của người bệnh và gia đình đối với bệnh ung thư đồng thời đến việc điều trị đặc hiệu bệnh.

Các phản ứng tâm lý của người bệnh có vai trò gì trong nguyên nhân hoặc điều trị của một bệnh ác tính? Đó là một câu hỏi phức tạp và đang được bàn cãi. Có những bằng cứ bị chỉ trích, cho phép nghĩ rằng các stress có thể tạo thuận cho các bệnh toàn thể do lo âu hoặc trầm cảm gây nên một trong các thuyết cho rằng các stress làm giảm thiểu các chức năng miễn dịch gây một kiểm soát miễn dịch không phù hợp nhưng cách giải thích này về bệnh sinh ung thư không dựa trên một dữ kiện lâm sàng nào hiện có. Cũng có người cho việc sùi chồi các khô khẩn trong xâm và phát triển một trạng thái tinh thần lạc quan có thể là một cách điều trị chống ung thư có hiệu quả. Việc cải thiện rõ rệt chất lượng sống đạt được bằng cách giúp đỡ bệnh nhân ung thư phát triển một trạng thái tinh thần lạc quan và kiểm soát tốt hơn cách sống là một cần cù cho thầy căn có những lời khuyên như và nâng đỡ tinh thần. Nhưng chưa có một bằng chứng khoa học nào cho thấy tâm người bệnh có thể đem lại giảm bệnh hoặc chữa khỏi quá trình ác tính. Một số người có uy tín khoa học hơn và trung thực hơn cho là sự chăm sóc chu đáo bệnh nhân ung thư bằng cách nâng đỡ tinh thần

cần phải đổi mới với việc điều trị chống ung thư kinh điển.

### CHẨN ĐOÁN VÀ BI-LÃNG LAM RỘNG (STAGING)

Việc tìm cách phát hiện một bệnh ác tính trên bệnh nhân bao gồm 4 mục tiêu chính. Đầu tiên, cần thu lượm các thông tin có thể dẫn đến sinh thiết một tổn thương khả nghi, là cách duy nhất để xác định chẩn đoán tổ chức học ung thư. Thứ hai, cần xác định một cách hết sức chính xác, diện lan rộng của khối u vừa ở vị trí gốc vừa ở nơi di căn xa. Toàn bộ các phương pháp dùng để đạt yêu cầu đó gọi là *bi-lâng lam rộng*. Thứ ba, cần xác định tỷ lệ sinh trưởng và tiến triển theo thời gian của ung thư trên bệnh nhân đang được tiến hành chẩn đoán. Ngan ngữ "mỗi thứ đều khác" cũng áp dụng đối với ung thư. Mỗi ung thư đều khác nhau có một lịch sử tự nhiên đặc biệt gần giống nhau cho mỗi loại ung thư. Tỷ lệ sinh trưởng của u có thể được tính bằng cách đo đặc nhiều lần kế tiếp nhau dựa vào các lần khám thực thể hoặc chiếu chụp X quang. Đối với các chất chỉ điểm dấu tích hoạt tính huyết thanh hoạt động u có thể giúp thực hiện việc này. Sự kiên trì và tinh thần vật của thầy thuốc có thể có vai trò quan trọng, ví dụ như để xác định sự có mặt trên các hình ảnh X quang trước, tìm lại những tài liệu đó để so sánh biện luận. Mục tiêu thứ tư của bi-lâng là xác định ảnh hưởng của ung thư đối với sức khỏe và mọi hoạt động chức năng của người bệnh. Tầm quan trọng của việc đánh giá sau này trong phác đồ chiến lược chữa cháy là hiển nhiên vì sự mất đi của các triệu chứng và sự thay đổi phù hợp ở mức hoạt động có thể cải thiện chất lượng sống của người bệnh. Không những thế ngày càng thấy rõ là mức độ khả năng hoạt động của người bệnh có tầm quan trọng rất lớn trong việc uốn tính tiền lượng cũng như đáp ứng đối với việc điều trị chống ung thư. Hai bảng điểm lâm sàng về mức hoạt động chức năng được dùng rộng rãi, bảng điểm Karnofsky và dạng cải biến của nhóm hợp tác ung thư Đông (Eastern Cooperative Oncology Group). Ảnh hưởng của mức hoạt động chức năng đối với tiền lượng đã được chứng minh qua một công trình cho thấy có mối quan hệ giữa thành tích và sống thêm trung bình ở những bệnh nhân có ung thư phổi không mô được (bảng 78-6).

Bảng 78-8. Ảnh hưởng ở mức hoạt động chức năng điều trị trên các bệnh nhân ung thư phổi không mổ được \*

Bảng điểm ở mức hoạt động chức năng \*\*

ECOG	KARNOPSKY	Dịnh nghĩa	Sóng thêm trung bình (Tuần) (%)	Số lượng bệnh nhân theo nhóm
0	100	Không triệu chứng Hoạt động bình thường	34	2
1	80-90	Có triệu chứng nhất thời	24-27	32
2	60-70	Có triệu chứng phải nằm 50% thời gian trong ngày. Cần giúp đỗ n	14-21	40
3	40-50	Có triệu chứng Phải nằm trên 50% thời gian trong ngày. Cần hỗ trợ nhiều	7-9	22
4	20-30	Lỗi giường nang	3-5	5

\*N = 5022 đối tượng nam bị ung thư phổi không mổ được gồm mọi typ tổ chức học, được điều trị theo phác đồ của nhóm VA Lung từ 1968 đến 1978.

\*\*) Trích Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) và D.A Karnofsky al Cancer J -634, 1948 J.D. Minna Al in VT de vita-Je Al.

#### Chẩn đoán tổ chức học

Chẩn đoán ung thư dựa vào xét nghiệm tổ chức học. Mặc dù có những hạn chế trong xét nghiệm tổ chức học và tế bào học đối với các bệnh nhân ung thư. Việc nghiên cứu này là cần thiết để loại trừ không những các quá trình viêm nhiễm mà cả các quá trình tăng sinh hoặc các u lành tính. Ngoài ra cần biết tổ chức nguyên thủy của ung thư để có thể lựa chọn cách điều trị thích hợp. Các mẫu bệnh phẩm dùng để nghiên cứu học thường lấy bằng sinh thiết tủy thương nghỉ ngô. Cách thức lấy có thể đòi hỏi can thiệp ngoại khoa với gây mê toàn thể nhưng trong nhiều trường hợp mẫu tổ chức có thể được lấy bằng cách rạch tại chỗ (ví dụ ung thư vú) hoặc bằng cách lấy có kiểm tra bằng mắt trực tiếp (soi phế quản, soi đại tràng). Khi nhìn trực tiếp không thể thực hiện

được do vị trí của tổn thương nghỉ ngô, thường có thể lấy các mảnh có tổ chức hoặc đám tế bào bằng cách sinh thiết hút với kim loại nhỏ, dưới sự hướng dẫn của chụp điện tử cắt lớp trực hoặc soi X quang ngoài ra việc chuẩn bị tổ chức học tế bào học phù hợp với cơ thể thực hiện bằng rữa hoặc chất tẩy thường có từ cung hoặc phế quản. Cuối cùng trong trường hợp ung thư liên quan đến hệ tao huyết hoặc phát triển trong các ổ của cơ thể (như cổ trường) có thể hút với kim loại các tế bào ung thư trong dịch treo.

Để chẩn đoán ung thư, nhà giải phẫu bệnh tìm các hình ảnh tổ chức học và tế bào học điển hình của bệnh. Các hình ảnh này bao gồm: tình trạng của các cấu trúc tế bào và nhân, tỷ lệ cao giảm phân và hiện diện các hạt nhân to và nhiều, rối loạn tổ chức

cấu trúc mô hủy hoại hoặc xâm nhập các ranh giới tổ chức bình thường, có mặt các tế bào ở những vị trí bất thường (di căn). Các phương pháp nhuộm đặc biệt là cần thiết để xác định các chất hóa học đặc hiệu của một vài loại tế bào và tổ chức. Các thăm dò bổ sung có thể giúp cho chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng kết quả nghiên cứu hóa miễn dịch, tế bào huỳnh quang đối với ADN trong tế bào, nghiên cứu biểu hình nhân và kính hiển vi điện tử. Mặc dù vậy, trong đại tràng đa số trường hợp chẩn đoán dựa trên xét nghiệm hiển vi quang học, hình thái tế bào vừa ở mức cá thể và tổ chức của chúng vừa ở mức cấu trúc tổ chức học. Sau khi đã có chẩn đoán học rõ, việc nhận định nói chung gồm 3 đặc điểm cho phép phân loại ung thư:

1. Tổ chức nguyên thủy (ví dụ adenocarcinoma, epithelioma, sarcom, bệnh bạch cầu).
2. Vị trí giải phẫu (ví dụ đại tràng, phổi, vú)
3. Mức độ biệt hóa (ví dụ biệt hóa rõ hoặc ít)

Mỗi đặc điểm nêu trên cung cấp cho thầy thuốc điều trị các thông tin cần thiết cho việc lựa chọn cách điều trị và xác định tiên lượng. Hệ thống thuật ngữ phân loại nói chung được áp dụng nhưng cũng có nhiều ngoại lệ đưa vào danh từ quen dùng theo nguồn gốc tổ chức nguyên nhân hoặc theo việc sử dụng các tên riêng (ví dụ bệnh Hodgkin, glioblastoma đa dạng).

#### Bí lăng sự lan rộng

Bí lăng sự lan rộng trên một bệnh nhân ung thư bao gồm sự xác định diện giải phẫu khối u, cả về mặt vị trí nguyên phát lẫn các ổ kèm theo. Giải đoạn này có tầm quan trọng rất lớn về phương diện chăm sóc病人 vì những lý do sau đây:

1. Việc chọn chiến lược điều trị tối ưu cho một bệnh nhân nhất định phải phụ thuộc vào giai đoạn bệnh.
2. Việc phát hiện một bệnh di căn sớm có thể cho phép tiến hành một phương pháp điều trị có khả năng làm tăng triển vọng chữa khỏi bệnh, hoặc làm chậm lại sự phát triển của các triệu chứng khi không còn có thể chữa khỏi hoàn toàn.
3. Bí lăng sự lan rộng cung cấp những thông tin cho phép thầy thuốc ước tính tiên lượng tốt hơn.
4. Vì một nửa các trường hợp ung thư không thể chữa khỏi được bằng các biện pháp điều trị hiện

có và vì những tiến bộ trong nghiên cứu điều trị chống ung thư rất nhanh nên việc chăm sóc một bệnh nhân cụ thể đang trong giai đoạn đánh giá về phương diện độc học và hiệu lực. Bí lăng về sự lan rộng cho phép xác định rất chính xác diện của bệnh là cần thiết để đánh giá các yếu tố tham gia vào các kết quả của thuốc mới đó.

Một danh sách tiêu chuẩn dưới tên gọi phân loại TNM là phương pháp mô tả và phổ biến trong toàn ngành y tế những dữ kiện liên quan đến sự lan rộng giải phẫu học của bệnh. Ba yếu tố được tính trong hệ thống này là u nguyên phát, các hạch vùng và các di căn (bảng 78-7) .

Bảng 78-7. Phân loại giải phẫu học của hệ TNM

T = U nguyên phát .

T0: Không có căn cứ nghĩ đến một khối u nguyên phát.

T1-4: Mức độ ngày càng tăng của khối u và xâm nhập tại chỗ.

N = Hạch lympho vùng.

N0: Không có căn cứ nghĩ đến tồn thương hạch.

N1-4: Xâm nhập hạch mức độ ngày càng nhiều.

M = Di căn ở xa.

M0: Không có căn cứ nghĩ đến di căn.

M1-4: Tồn thương di căn ngày càng nhiều .

Các chi tiết phân loại đã được quy định một cách phổ thông do Liên đoàn Quốc tế chống ung thư (UICC) và American Joint Committee for Cancer Staging (AJCCS). Có một thang phân loại phụ đi từ 0 đến 4 cho mỗi đặc điểm ung thư giàn đơn hóa trong bảng. Bậc thang này đã được chọn vì có ích trong việc dự kiến tiến triển lâm sàng. U nguyên phát được phân loại tùy theo kích thước và diện xâm nhập tại chỗ. Tồn thương hạch lympho được chia ra từng mức độ tùy theo sự lan rộng ra các vị trí ở xa cách u nguyên phát và số lượng hạch tồn thương. Thông tin xác đáng nhất là các di căn tùy theo có mặt hay chưa có mặt. Các chi tiết của phân loại thuộc hệ TNM là thuộc vào тип ung thư và rất cá thể hóa. Chúng là thuộc vào các tính chất sinh trưởng dẫn lưu lympho đặc biệt đối với ung thư của từng cơ quan. Không phải luôn luôn có sự thống

nhất giữa các định nghĩa về đặc điểm TNM, sự không nhất trí này là nguồn gốc của mọi lầm lẫn. Giai đoạn của u trong loại điển hình được chia ra làm 2 hoặc 3 mức, (ví dụ I đến IV). Đối với mỗi loại ung thư các tên gọi T,N,M đều gắn với 1 trong 4 giai đoạn nhằm mục đích tạo nên sự phân tách trong các nhóm tương ứng với các thời kỳ của tiến lượng và sự đáp ứng với điều trị việc này có thể giải thích rõ hóa bằng một ví dụ. Điều có khả năng khởi nghĩa nhất đối với một ung thư dạng biểu bì của phổi liệu pháp có cơ nang lớn nhất chữa khỏi là giải phẫu. Hệ phân loại ung thư phổi (bảng 78-8) chia bệnh nhân ra thành các nhóm và đối với từng nhóm đó có phương pháp điều trị tốt nhất với các bệnh nhân thuộc giai đoạn I và II. Phạm vi phẫu thuật lộ thuộc vào mức độ lan rộng của bệnh do cách phân loại T và N ở trong hai giai đoạn đó. Mục đích điều trị là cắt bỏ hoàn toàn khối u. Tỷ lệ sống thêm sau cắt bỏ 5 năm là 50% ở giai đoạn I và 15% ở giai đoạn II. Chỉ định phẫu thuật ít khi được đặt ra với bệnh nhân giai đoạn III vì không cắt bỏ được khối u nguyên phát trong các trường hợp đã căn không cắt đi được.

**Bảng 78-8. Ung thư phổi: Phân loại T (u) N (hạch) và M (di căn) theo giai đoạn \***

Ung thư tiềm tàng	TX	NO	MO
Giai đoạn Ia	T1, T2	NO	MO
Giai đoạn Ib	T1	NI	MO
Giaj đoạn II	T2	NI	MO
Giaj đoạn III	T3	NO, NI	MO
Dù T thế nào	N2	MO	
Giaj đoạn IV	Dù T thế nào	Dù N thế nào	M1

\* TX: tổ chức học dương tính; T1, dưới hoặc bằng 3 cm, không có xâm nhập; T2, trên 3 cm lan rộng ra vùng rốn phổi cách nhau không quá 1/2 cm, T3 lan rộng nhiều, tràn dịch, xẹp phổi toàn bộ một bên; NI, hạch ở rốn phổi, N2 hạch ở trung thất; M1 di căn xa. Trích của P.Rubin; sửa đổi theo American Joint Committee.

**Đánh giá lâm sàng** Làm thế nào để thầy thuốc phát hiện được ung thư trên một bệnh nhân? Việc phát hiện bệnh nhân sớm phụ thuộc chủ yếu vào sự hiểu biết các yếu tố di truyền và môi trường có một vai trò trong tỷ lệ mắc bệnh ung thư, kết hợp với việc tìm kiếm các dấu hiệu và triệu chứng có thể hướng dẫn các thăm dò khác nhằm mục đích

xác định chẩn đoán. Cần biết có bảy dấu hiệu báo động đã được hội chống ung thư Hoa Kỳ (bảng 78-9) phổ biến rộng rãi trong nhân dân, và việc phát hiện các dấu hiệu này nằm trong phần khám một cách có hệ thống các hệ thống các hệ sinh lý.

#### **Bảng 78-9. Bảy dấu hiệu báo động ung thư**

Biến đổi trong đại tiện và tiểu tiện

Vết thương không liền

Chảy máu hoặc tiết dịch bất thường

Có u cục ở vú hoặc ở một vị trí khác

Rối loạn tiêu hóa hoặc khó nuốt

Biến đổi rõ ở một nơi hoặc mạn cổ.

Ho hoặc khản tiếng kéo dài.

Khám thực thể cần thận rất quan trọng để phát hiện một ung thư vú ở giai đoạn sớm, ung thư đại tràng, ung thư da, tai mũi họng. Có ba test chẩn đoán giúp phát hiện bệnh sớm có giá trị là: 1) Nghiên cứu tế bào học trên kính phết (nhuộm Papaincolous) đối với ung thư cổ tử cung; 2) Tim xut xuất huyết vi thể trong phân kết hợp với soi thường kỳ trực đại tràng xích ma; 3) Chụp vú.

Phương hướng xác định của Hội chống ung thư Hoa Kỳ liên quan đến việc phát hiện sớm ung thư có thể tóm tắt như sau: khám bệnh toàn diện tim ung thư ba năm một lần từ 20 đến 40 tuổi. Để phát hiện ung thư vú, khám lâm sàng 3 năm một lần với nhóm tuổi đó, tự khám hàng tháng chụp vú ban đầu vào lứa tuổi 35 đến 40. Để phát hiện ung thư cổ và thân tử cung cần khám phụ khoa 3 năm một lần và làm test Papaincolous (Pap-test) ít nhất 3 năm một lần, sau 2 lần làm test đầu, âm tính, cách nhau một năm.

Đối với người từ 40 tuổi trở lên, Hội chống ung thư Hoa Kỳ khuyên nên khám bệnh toàn diện hàng năm tim ung thư. Đối với phụ nữ 40 tuổi trở lên cần thay thuốc khám vú hàng năm, tự khám lây hàng tháng và chụp X quang vú cứ 1-2 năm một lần ở lứa tuổi 40-49 và hàng năm từ 50 tuổi trở lên. Việt phát hiện ung thư cổ và thân tử cung ở nhóm tuổi này đòi hỏi khám phụ khoa mỗi năm một lần, Pap-test âm tính, mỗi lần cách nhau 1 năm, làm sinh thiết nội mạc tử cung vào lúc menses nếu có nhiều yếu tố nguy cơ. Đối với ung thư đại tràng và trực tràng cần thăm dò trực tràng hàng năm từ tuổi 40 trở lên, xét nghiệm hàng năm xuất hiện xuất huyết vi thể trong phân người từ 50 tuổi trở lên, soi đại tràng xích ma 3-5 năm một lần sau hai lần đầu tiên âm

tình cách nhau 1 năm.

Ba bệnh ác tính hay gặp nhất là ung thư đại tràng, phổi và vú; Cũng cần lưu ý là các thăm khám phát hiện bệnh mới chỉ đề cập đến 2 trong số 3 bệnh đó thôi. Các cổ giềng để phát hiện đại tràng ung thư phổi bằng chụp X quang lồng ngực và xét nghiệm tế bào học dòm, không làm giảm được tỷ lệ tử vong ngày càng trong nhóm người có nguy cơ cao, được thực hiện đều đặn. Tuy nhiên thầy thuốc thăm khám bệnh nhân nhằm phát hiện sớm ung thư cần biết bệnh nhân có hút thuốc lá hay không và phải khuyên can nếu họ có hút. Thái độ xử trí trước một bệnh nhân đến khám bệnh vì một triệu chứng hoặc có những rối loạn bất thường khi khám lâm sàng có thể do ung thư, đòi hỏi phải làm một số xét nghiệm thăm dò bổ sung nhằm chẩn đoán nhưng phải lựa chọn cái nào cần thiết và thích hợp nhất trong rất nhiều phương pháp X quang và xét nghiệm có trong tay (bảng 78-10). Việc lựa chọn các thăm dò bổ sung nhằm mục đích xác định mức độ lan của bệnh cần dựa vào lịch sử tự nhiên của các loại khác nhau của ung thư. Ví dụ, cần biết ung thư vú hay lan lên phổi, gan, xương, não, vú, đối diện và do đó tiến hành thăm dò sâu hơn liên quan đến các bộ phận đó trong việc xét bilâng lan rộng một cách toàn diện. Hơn nữa thầy thuốc phụ trách bệnh nhân cần biết xác xuất lan rộng ra các vị trí di căn đó dựa trên tiền sử bệnh có hay không những biến đổi qua thăm khám lâm sàng hoặc các xét nghiệm máu thông thường.

#### **Bảng 78-10. Các thủ thuật bi-lâng lâm sàng**

##### **I. Bệnh sùi**

##### **II. Thăm khám lâm sàng bao gồm tai mũi họng**

Test Papanicolaou và soi trực tràng.

##### **III. Kỹ thuật tia xạ**

- A. Chụp X quang
- B. Chụp siêu âm
- C. Chụp điện tử cắt lớp
- D. Chụp động mạch
- E. Chụp nhấp nháy
- F. Chụp cộng hưởng từ

##### **IV. Xét nghiệm**

- A. Bi-lâng huyết học
- B. Test sinh hóa thăm dò các phủ tạng
- C. Dấu tích u

##### **V. Xét nghiệm tổ chức học.**

Những bệnh nhân không có triệu chứng gì nhưng có ung thư vú, khám không thấy biến đổi gì trên lâm sàng ngoài một u nang nhỏ ở vú vẫn thấy, cũng không có biến đổi gì trên xét nghiệm huyết học và sinh hóa ở máu, thường phải chụp X quang lồng ngực, chụp vú để có thể xếp loại giai đoạn trước khi lựa chọn phương pháp điều trị cuối cùng. Không có gì chứng minh trong hoàn cảnh này là việc đánh giá các cơ quan khác trong đó có ung thư vú di căn thông thường, có một ý nghĩa đáng kể. Những tình huống tương tự cũng gặp trong việc xác định chiến lược bi-lâng lâm sàng toàn diện nhằm mục đích chẩn đoán thực hiện trên các bệnh nhân trong các loại ung thư khác nhau. Vì lẽ đó, rất cần biết một cách kỹ lưỡng lịch sử tự nhiên của các ung thư thuộc mọi cơ quan, cũng như hiệu quả của việc phát hiện các ung thư này của số lượng khá lớn các xét nghiệm bổ sung nhằm mục đích chẩn đoán.

#### **Dấu tích ung thư**

Dấu tích ung thư là một rối loạn đặc hiệu của một thể đặc biệt của ung thư, ví dụ sự hiện diện của thể nhiễm sắc Phi là một dấu tích của bệnh hạch cầu thể tuy kinh điển, sự hiện diện đơn độc các chuỗi K hoặc Å trên bề mặt một quần thể tế bào lympho là một dấu tích của một số hội chứng tăng sinh ác tính dòng lympho. Từ dấu tích thường được dùng với một nghĩa hạn chế hơn, chỉ các phân tử được sản xuất số lượng nhiều hoặc trong các hoàn cảnh khác nhau: 1) Phát hiện các người có yếu tố nguy cơ cao với bệnh ung thư; 2) Chẩn đoán ung thư; 3) Kiểm tra hiệu quả của điều trị; 4) Phát hiện sớm tái phát và 5) Phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch các ổ di căn bằng cách sử dụng các kháng thể được đánh dấu phóng xạ chống lại các dấu tích đó.

Lợi ích của các dấu tích hormone lệ thuộc vào độ nhạy của các test cho phép phát hiện chung đồng thời mức đặc hiệu của các dấu tích đó đối với một loại riêng biệt tế bào ung thư. Các dữ kiện thu thập được qua một số lần công trình nghiên cứu chứng minh là các dấu tích ung thư tuyệt đối đặc hiệu chưa được biết trừ chuỗi globulin miễn dịch typ vô căn tổng hợp được từ các tế bào lympho ác tính. Tuy nhiên tính chất giảm biệt và độc lập của các tế bào ung thư cho phép tổng hợp các phân tử với lượng lớn hơn bình thường hoặc vào những thời điểm không thích hợp của cuộc sống của cơ thể trở nên đặc hiệu.

Dấu tích ung thư đáng chú ý nhất đối với nhà làm

sàng là hormon màng đệm huống sinh dục (gonadotropin chorionic) người (HCG) đặc hiệu vì sản xuất một chuyên nhất do biểu mô lấp mủ của rau thai trong các điều kiện bình thường. Hormon cũng có thể được tiết vào trong máu do các u lấp mủ nhưng cũng có thể do các u mầm của tinh hoàn và buồng trứng. Người ta cũng thấy các trường hợp ung thư loại khác phối hợp với nồng độ cao HCG nhưng độ tập trung trong huyết thanh các trường hợp đó là khi lớn hơn 10ng/ml. khi có u lấp mủ. Lợi ích của việc định lượng HCG càng ngày càng rõ qua những dữ kiện lâm sàng cho thấy những thay đổi trong nồng độ huyết thanh của HCG ở những bệnh nhân có khối u lấp mủ tiết hormon phản ánh trung thực các thay đổi của khối u. Vì vậy, việc chọn lọc thích hợp để ngưng điều trị có thể dựa vào tiến triển của nồng độ huyết thanh. Phương pháp định lượng dùng trong lâm sàng là phương pháp miễn dịch phóng xạ, phát hiện các đơn vị phụ bê ta, để tránh phản ứng chéo với hormon hoàng thể hóa (LH).

Hai dấu tích u có ý nghĩa trên lâm sàng là các chất gen biểu lộ khi biệt hóa bình thường các tổ chức thai nhưng bị kiểm chế một phần hoặc toàn bộ ở người lớn. Các dấu tích này được gọi là kháng nguyên ung thư thai. Lúc đầu người ta nghĩ rằng kháng nguyên carcinoma phổi (ACE) là đặc hiệu của ung thư ruột nhưng các công trình nghiên cứu sau này đã chứng minh đó là một kháng nguyên không đặc hiệu kết hợp với các u và hiệu giá cũng có thể tăng lên trong một số bệnh bình thường. Trong ống dạ dày - ruột, phân tử là một giao-protein có trọng lượng phân tử 180.000 tập trung trong glycosalyx của các tế bào biểu mô, từ đó được giải phóng vào lòng ruột. Trước một bệnh ác tính, nồng độ trong máu và trong các dịch khác của cơ thể có thể tăng lên. Hiệu giá huyết thanh ACE lớn hơn nồng độ bình thường 2,5 ng/ml. gấp trong hơn 50% ung thư đại tràng, tụy, tạng, dạ dày, phổi và vú. Nhiều bệnh bình thường gấp cũng kèm theo tăng ACE nhưng diễn hình không quá 10ng/ml. Có thể kể ra việc hút thuốc lá, các bệnh phổi mạn tính, xơ gan do rượu, viêm gan và các bệnh viêm của ruột. ACE không phải là đặc hiệu của ung thư và việc định lượng không được dùng như là một phương pháp hiện ung thư. Mặc dù vậy việc định lượng lặp lại nhiều lần hiệu giá ACE trên những bệnh nhân có ung thư tiết, có thể cung cấp những thông tin quý

báo đổi với hiệu quả điều trị và tái phát có thể có. Người ta đang tiến hành nghiên cứu khả năng thấy tăng nồng độ ACE huyết thanh giúp cho tiên lượng trước tái phát của ung thư đại tràng dù sớm để có thể tiến hành phẫu thuật cắt bỏ bổ sung nhằm mục đích điều trị bệnh.

Kháng nguyên thứ hai ung thư có ích trong lâm sàng là alpha-fetoprotein (AFP) do gan sản xuất và có do biểu lộ ống tiêu hóa sản xuất trong thời kỳ thai nghén, nồng độ giảm xuống dưới 20ng/ml. sau khi đẻ. Nồng độ trong huyết thanh tăng ở 70% bệnh nhân ung thư tế bào gan, ở phần lớn bệnh nhân ung thư ống tiêu hóa. Cũng như đối với ACE, nồng độ AFP huyết thanh có thể cao trong một số bệnh bình thường, đặc biệt trong một số bệnh gan do viêm. Xét nghiệm này cũng dùng để theo dõi tiến triển của u nhồi là trong trường hợp ung thư tinh hoàn. Cũng gấp tăng AFP hoặc HCG trong 80 đến 90% các u mầm màng không phải là u của tinh hoàn nhưng khi không gấp dấu tích sinh hóa hoặc chỉ gấp ở nồng độ bình thường thì cũng không phải là bằng chứng không có ung thư. Một số ung thư không tổng hợp các phân tử đó. Ngoài ra, do tính không thuận nhất của ung thư, có thể thấy giảm nồng độ các dấu tích trong trường hợp có ung thư nếu một chất phụ không tiết bất đầu tăng sinh một cách ưu tiên hơn. Vì lẽ đó nếu bệnh tái phát, nồng độ các dấu tích không phải luôn luôn lại tăng lên.

Trong các chất chỉ điểm sinh hóa cần trong lâm sàng, có thể nói calcitonin cho phép phát hiện các thể giả định của carcinoma tụy, tuyển gấp ở những người bê ngoài có vẻ bình thường. Nồng độ phosphatase acid nguồn gốc tuyến tiền liệt có ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ lâm (giải đoạn) của ung thư tuyến tiền liệt và theo dõi rõ đáp ứng với điều trị.

Nhiều u, do tăng khối tế bào hoặc mất các cơ chế bình thường kiểm soát tăng sinh nên sản xuất ra ở mức quá nhiều các polypeptid mà trong điều kiện bình thường không tiết trong tuần hoàn máu do một tổ chức nguyên thủy của ung thư, ví dụ như các phân tử globulin miễn dịch do đó u này sản xuất ra và tăng tiết insulin hoặc gastrin do các tế bào của đảo tụy bình thường ra không được sản xuất ra từ các mô là nguồn gốc của chúng. Hiện tượng này đã được bàn đến đối với các hội chứng của ung thư vì các phân tử dấu tích đó hoạt động tích sinh học có thể gây nên một triệu chứng lâm sàng trên người bệnh. Trong một số trường hợp u ác tính người ta đã chứng minh là các nuôi cấy tế bào u tiết ra một

loại hormone polypeptid không có trong tổ chức gốc. Không những thế người ta còn có thể chứng minh sự hiện diện trong huyết thanh bệnh nhân và trong lúc không thấy một biểu hiện lâm sàng nào, các phân tử có mối quan hệ với các hormone hoặc với các tiền chất bình thường. Những nhận xét đó là một bằng chứng về tầm quan trọng lớn của lôch lục gen có thể kèm theo quá trình biểu lộ của gen ung thư và quá trình sinh ung thư.

## 78B. TĂNG TRƯỞNG VÀ ĐIỀU HÒA TĂNG TRƯỞNG TẾ BÀO

Có nhiều bệnh dinh lú đến những dị thường trong tốc độ tăng sinh của tế bào (hàng 78B1 - 1). Trong số các bệnh này thì ung thư là trường hợp hiển nhiên nhất có kết hợp với phân chia tế bào không được kiểm soát. Một hình thái tế nhị hơn trong tăng sinh tế bào bất thường thấy trong vữa xơ động mạch, một bệnh trong đó các tế bào cơ trơn huyết quản tăng sinh quá thừa, song không thể theo cách ác tính và gây tắc nghẽn dòng máu một cách tinh cù. Các bệnh có tăng sinh không ác tính tế bào gồm các quá trình tăng sinh xơ như bệnh xơ phổi mờ kẽ, và một số các hình thái viêm chủ thận, gan và xơ tủy. Trong các quá trình này, mô tế bào bình thường được thay thế bằng các nguyên bào sợi, và các sản phẩm ngoại tế bào của chúng. Nhiều hội chứng của bệnh là do mức độ tăng sinh tế bào quá thấp gây ra. Do vậy, trong thiếu máu của bệnh thận có thể có tình trạng tăng sinh và chấn mồi chậm chạp các tế bào tiền thân đóng hòng chia trong tủy xương do thận sản xuất không đủ chất tạo hồng cầu gây ra. Một trong những phát hiện quan trọng nhất trong nghiên cứu tăng sinh tế bào là việc nhận ra rằng các tăng sinh tế bào bình thường lẫn không bình thường đều dựa dưới sự kiểm soát của các yếu tố tăng trưởng polypeptid đóng vai trò những người truyền tin liên tế bào. Nói chung, các yếu tố tăng trưởng có thể hoạt động theo một trong ba cách. Cách thứ nhất, một số yếu tố tăng trưởng được phóng thích vào hệ tuần hoàn và tác động tại một nơi xa, y như các hormone vây. Trường hợp điển hình của phương thức hoạt động *nội tiết* này là chất tạo hồng cầu và yếu tố tăng trưởng kiểu insulin. Cách thứ hai, một tế bào có thể phóng thích một yếu tố vào môi trường tại chỗ của nó, có lẽ vào chất có bùn ngoài tế bào, nơi mà yếu tố này tác động lên các tế bào kế đó. Phương thức tác động này, được

gọi là *cản nội tiết*, có thể là cách thông thường nhất theo các yếu tố tăng trưởng điều hòa sự sửa chữa mô tế bào và sự phát triển phôi. Cách thứ ba, các yếu tố tăng trưởng có thể tác động bằng các cơ chế *nhị kết*, theo đó một số tế bào đáp ứng với một yếu tố chính nó sản xuất ra.

Các yếu tố tăng trưởng khởi thủy được khám phá nhờ do lượng năng lực của chúng điều hòa sự tăng sinh các tế bào mục tiêu đặc hiệu trong ống nghiệm. Có ba nguồn chung giúp nhận dạng và tinh chế phần lớn các yếu tố: huyết thanh, các chất chiết mô tế bào và môi trường được "điều kiện hóa" nhờ các tế bào nuôi cấy. Phần lớn các yếu tố được mô tả trong chương này đều đã được tinh chế từ các nguồn nói trên, và các chuỗi acid amin của các đoạn peptid ngắn đã được xác định trực tiếp. Dựa vào các chuỗi ADN này, người ta thiết kế các cơ cấu thăm dò để phân lập các đoạn ADN có chiều dài đầy đủ bằng kỹ thuật lai sóng lọc. Một kỹ thuật tương tự đã được dùng để tách đơn dòng ADN đối với nhiều thụ thể của yếu tố tăng trưởng. Một cách tiếp cận khác là làm xuất lộ cả một kho ADN trong các tế bào và xác định các đơn dòng bằng cách do lượng hoạt tính hoặc tinh phản ứng miễn dịch của yếu tố được đặc bộ hay thụ thể ("đặc bộ đơn dòng").

Bằng các kỹ thuật này, người ta đã có thể làm xuất lộ nhiều phân tử nói trên với số lượng lớn. Kết quả là một sự bùng nổ thông tin về sinh học các yếu tố tăng trưởng và nhận ra được các vai trò to lớn của chúng trong bệnh tật và trị liệu. Các phân tiếp theo sẽ bàn tới các yếu tố có thể điều hòa sự tăng sinh các tế bào trung mờ, biểu mờ, nội mờ và các nơron (hàng 78B - 2), sau đó bàn tới các yếu tố tăng trưởng tạo máu và các lymphokin.

**Hàng 78B-1. Một số bệnh dinh lú tới tăng sinh tế bào bất thường**

Ung thư	Thận da nang
Vữa xơ động mạch	Xơ cứng bì
Xơ phổi	Viêm khớp dạng thấp
Tăng huyết áp phổi tiền phát	Viêm đốt sống ghy cung khớp
U xơ thận kinh	Loạn sản tủy
U nơron thính giác	Một số bệnh thiếu máu
Bệnh xơ cá	Xơ gan
Bệnh vẩy nến	Có thắt thực quản
Seo lòi	Viêm xơ đường mật
Xơ nang tuyến vú	Xơ hóa sau phúc mạc
Buồng trứng da nang	

Bảng 78B-2. Các yếu tố tăng trưởng đối với các tế bào trung mô, biểu mô, nội mô và nơron

Yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF AA, PDGFBB, PDGFAB)	Cơ tròn huyết quản, nguyên bào xơ, tế bào thần kinh đệm, nguyên bào cơ xương
Hợp yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF, TGF- $\alpha$ , yếu tố virus đậu trâu bò)	Các tế bào biểu mô, nguyên bào xơ, tế bào thần kinh đệm
Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng	Phản ứng các tế bào
Yếu tố tăng trưởng dây thần kinh	Các tế bào nơron giác quan và giao cảm, một số tế bào髓 tủy, tế bào Schwann
Hợp yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ (PGF cơ bản, PGF mang tính acid, sản phẩm gen <i>int-2</i> , PGF Hst/Kaposi)	Tế bào nội mạc vi quản
Yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ của tế bào sừng	Các tế bào nội mạc, nguyên bào xơ, tế bào cơ tròn huyết quản PGF, nguyên bào cơ xương, tế bào nơron
Yếu tố hoại tử u (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ )	Tế bào sừng
Interleukin 1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )	Một số nguyên bào xơ, tế bào nội mạc, tế bào T.
	Nguyên bào xơ, tế bào cơ tròn, tế bào T

### YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG DẪN CHẤT TỪ TIỂU CẦU

Yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF: Platelet - derived growth factor) được khám phá nhờ sự hội tụ của hai tuyến thăm dò. Thứ nhất, đã hơn 50 năm qua, những kỹ thuật viền nuôi cấy tế bào đã nhận ra tầm quan trọng của các yếu tố huyết thanh trong kích thích sự tăng trưởng của các tế bào động vật. Trong các công trình hồi cứu, nhiều tác dụng kích thích tăng trưởng của huyết thanh có thể được quy cho PDGF được phóng thích từ các tiểu cầu đã hoạt hóa. Tuyến thứ hai là công trình nghiên cứu các yếu tố kích thích tăng trưởng của các tế bào cơ tròn trong các mảng vữa động mạch. Công trình này đạt đỉnh cao trong việc tinh chế PDGF từ huyết thanh và từ các tiểu cầu của người, mặc dù các nguồn khác của yếu tố này có thể cũng quan trọng *in vivo*. Chẳng hạn, các tế bào nội mạc là một nguồn phong phú PDGF trong các huyết quản. Việc sản xuất và phóng thích PDGF từ các tế bào này được điều hòa bởi sao bởi các phân tử tích tụ tại nơi có chấn thương tế bào. PDGF còn được sản xuất bởi các đại thực bào hoạt hóa, các tế bào miếng đở của vi quản cầu thận, các tế bào giống cơ tròn trong các huyết quản, một số các tế

bào phổi và nhiều typ tế bào u.

Chắc là các vai trò sinh lý chủ yếu của PDGF là trong các giai đoạn sớm nhất của phát triển phôi và trong các quá trình lành vết thương. Trong các mô tế bào ngoài trường thành chỉ có một số ít tế bào là đáp ứng với PDGF; các tế bào này gồm các tế bào cơ tròn huyết quản, tế bào thần kinh đệm và các nguyên bào xơ. Năng lực của PDGF kích thích sự di chuyển và tăng sinh các tế bào trong mô, cũng như tăng cường sản xuất các protein của chất gian bào đã gọi ra một vai trò đối với PDGF trong một số quá trình bệnh lý tăng sinh xơ gồm vữa xđ động mạch, và xơ hẹp huyết quản sau khi tạo hình.

Bằng chứng là việc phát hiện một mức xuất lộ cao PDGF trong các mạch máu bị vữa xđ và một số thư thể PDGF nhiều một cách khác thường trong các thương tổn vữa xđ động mạch tăng sinh được làm sinh thiết trong khi tiến hành cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh. Việc nghiên cứu sau này phải xác định xem liệu PDGF có định hướng đến các quá trình tăng sinh xđ không ác tính khác gồm viêm cầu thận, xđ bờ phổi, xđ tủy, thành hình sẹo lồi, và viêm khớp dạng thấp không.

Khi năng PDGF đóng một vai trò trong ung thư

lần đầu tiên được nhận biết trong các nghiên cứu virus sarcoma khỉ (SSV: Simian Sarcoma Virus) được phân lập từ sarcoma xuất hiện tự nhiên ở một con khỉ. Virus này gây ra các u theo cơ chế tăng sinh nếu đem chích vào các con khỉ và còn làm biến đổi các tế bào in vitro bằng cách làm mất lô gen ung thư virus *V-sar*. Cấy và làm xuất lô gen ung thư V-sar vào các dòng nguyên bào sơ sẽ khiến các tế bào biến đổi thành tế bào u, chúng hình thành các u rắn nếu đem ghép vào con chuột cao trại lồng. Việc khám phá ra rằng gen ung thư V-sar mã hóa một dạng PDGF là một bước cách mạng trong PDGF thể hiện hoạt hóa các thụ thể PDGF trong các khoang nội tế bào trước khi các thụ thể có cơ may được hoạt hóa và xuất lộ đầy đủ tại bề mặt tế bào. Sự hoạt hóa tự tiết này của các thụ thể trong phần lớn các tế bào bình thường bị ngăn chặn do sự xuất lộ độc nhất, có ảnh hưởng lẫn nhau, hoặc PDGF hoặc các thụ thể PDGF. Song một số dòng tế bào u ở người thấy xuất lộ cả PDGF lẫn thụ thể của nó và do vậy có thể cùng các con đường tự tiết tương tự.

Có thể là sự hoạt hóa tự tiết của các thụ thể PDGF là một trong nhiều bước cần cho việc biến đổi các tế bào in vitro và có thể là một sự kiện bước ngoặt trong việc phát khởi một số u.

Các nghiên cứu trong tương lai về vai trò PDGF trong bệnh态 rõ cần cù vào sự hiểu biết đầy đủ hơn cấu trúc của yếu tố và thụ thể của nó. PDGF thoát kỳ thủy được tính chế từ các tiểu cầu của người, được xem như một phân tử 32 - KDa gồm hai chuỗi polypeptid, gọi là chuỗi A và chuỗi B, chúng tạo thành một dãy nhì trung AB. Nhiều mô tế bào thần kinh đơn xuất ra các dạng đồng nhì trung AA hoặc BB của PDGF. Những khác biệt sinh học giữa các dạng này chưa được biết rõ. Ít ra có hai typ thụ thể liên quan về mặt cấu trúc đối với PDGF, mỗi typ có một kiểu tính đặc hiệu riêng biệt gồm nhiều dạng phức tạp của yếu tố. Các thử nghiệm hiện thời tạo ra các chia đổi kháng của PDGF để dùng trong điều trị các bệnh tăng sinh sơ là dựa trên việc phân tích tám phân tử các lĩnh vực cấu trúc đóng vai trò trung gian trong việc gắn PDGF vào các thụ thể của nó và dựa vào các phản ứng tế bào đặc hiệu được thụ thể kích thích.

#### YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG BIỂU MÔ

Yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF : epidermal

growth factor) được khám phá nhờ quan sát nổi tiếng là đem tiêm các chất chiết của tuyến nước bọt chuột nhất vào các con chuột mới để đã khiến chúng mồ mắt sớm và mọc răng sớm. Sử dụng các đáp ứng này như một thử nghiệm, Stanley Cohen đã tính chế được vàneau ra các đặc trưng polypeptid. Người ta cho rằng mồ mắt sớm là do tăng trưởng và sừng hóa biểu mô được kích thích nhờ EGF.<sup>5</sup>

Về sau, người ta chứng minh rằng EGF kích thích sự tăng sinh các tế bào biểu mô và các nguyên bào sơ in vitro.

Các tác dụng sinh học của EGF được thực hiện thông qua vai trò trung gian của một typ đặc nhất thụ thể màng được tìm thấy chiếm ưu thế trên các tế bào biểu mô và các nguyên bào sơ. Thụ thể này cũng gần với và đáp ứng với ít nhất hai yếu tố tăng trưởng phụ giống EGF. Các yếu tố phụ này bao gồm yếu tố tăng trưởng làm alpha (TGF -  $\alpha$ ), một polypeptid lần đầu tiên được phân lập từ môi trường điều kiện hóa như các tế bào u, và yếu tố tăng trưởng virus bệnh đậu được mã hóa bởi một gen virus bệnh đậu. Ba loại phân tử phức hợp này chỉ chiếm chừng 20 phần trăm chuỗi acid amin đồng nhất. Chúng thể hiện tác động như những chất gây phản ứng in vitro và chỉ khác nhau chút ít về năng lực gần với thụ thể EGF mà thôi.

Một sự kiện gây không ít ngạc nhiên trong lĩnh vực yếu tố tăng trưởng là việc khám phá ra rằng trình tự linh vực tương bảo của thụ thể EGF có liên quan mật thiết với trình tự của một gen biến đổi (gen gây ung thư) của virus gây bệnh tăng nguyễn hồng cầu ở loài chim, gen *V-erb B*. Cơ chế phân tử đích thực theo đó những khác biệt chuyển thụ thể EGF bình thường thành một protein biến đổi thì chưa được biết. Nhờ mối liên quan giữa thụ thể EGF với gen ung thư *V-erb B* nếu người ta đặt tên gen tế bào bình thường của thụ thể EGF là gen *e-erbB*. Một virus khác, virus gây bệnh hạch cầu ở loài chim, sử dụng thụ thể EGF để biến đổi các tế bào bằng một cơ chế khác, theo đó sự xuất lộ thụ thể EGF được gia tăng nhờ ghép các trình tự cấu trúc virus vào các vùng bên của gen thụ thể. Sự xuất lộ bị hứa của gen này gây ra bệnh tăng nguyễn hồng cầu. Một gen họ hàng gần gũi với gen thụ thể EGF là gen ung thư nguyên mẫu *neu*, cũng được mệnh danh là gen *Her-2/neu*. Gen *Her-2/neu* giống 50% gen thụ thể EGF trong trình tự mã hóa của

nó và được định vị trên thể nhiễm sắc 17. Cấu trúc protein được mã hóa bởi HER -2/neu tiền đoán được rằng nó là một thụ thể yếu tố tăng trưởng-mặc dù phần tử phức hợp của nó chưa xác định được. Một trong những phát hiện hấp dẫn nhất từ các nghiên cứu về gen này là sự khác biệt mẫu chất giữa gen ung thư neu và gen HER - 2/neu bình thường chỉ đơn thuần là một sự thay thế acid amin, trong phạm vi xuyên màng. Phát hiện này hậu thuẫn cho giả thuyết nói rằng "các đột biến đã được xác định rõ trong các phân tử điều hòa tăng trưởng bình thường có thể định rõ đến sự phát sinh ung thư".

Các nghiên cứu khác đã gợi ra rằng có một sự xuất lộ gia tăng thụ thể EGF hoặc gen HER - 2/neu trong ung thư ở người. Chẳng hạn, gen ung thư nguyên mẫu HER 2/neu được khuếch đại trong 25 tới 30 phần trăm số ung thư vú tiên phát ở người, và tình trạng hư biến này mang tính dự báo tiên lượng bệnh. Một sự kết hợp tương tự đã được báo cáo trong ung thư buồng trứng. Quan niệm những hư biến trong sự xuất lộ gen HER - 2/neu có ý nghĩa quan trọng trong cơ chế sinh bệnh các u được hậu thuẫn nhờ các quan sát nói rằng:

(1) Sự xuất lộ quá mức gen ung thư nguyên mẫu HER 2/neu bình thường có thể gây ra biến đổi trong các tế bào chuột nhất *in vitro*, và

(2) Gen *neu* đột biến của chuột đồng thấy xuất lộ trong chuột nhất được chuyển gen làm phát sinh carcinoma tuyến vú. Các kết quả nghiên cứu này có thể giúp cải tiến các chiến lược chẩn đoán và điều trị ung thư vú và buồng trứng cũng như các u khác có nguồn gốc tế bào biểu mô.

#### CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG LÀM BIẾN ĐỔ TẾ BÀO

Một số các yếu tố tăng trưởng đã được phân lập từ môi trường đã được điều kiện hóa bởi các tế bào u. Hai trong số yếu tố này được tinh chế dựa trên cơ sở tác động hiệp đồng của chúng trong việc kích thích sự tăng trưởng các nguyên bào sơi trong thạch mầm, một kỹ thuật thường được dùng làm một chỉ số "biến đổi" tế bào. Là vì các tế bào ung thư tăng trưởng trong thạch mầm nên người ta cho rằng các yếu tố tăng trưởng trước hết là các tác nhân gây giàn phân, có định rõ đến sự phát sinh u và được gọi là yếu tố tăng trưởng u. Tuy vậy, vai trò chủ

yếu của chúng thể hiện trong quá trình phát triển phôi và trong quá trình sửa chữa mô tế bào.

**Yếu tố tăng trưởng làm biến đổi alpha (TGF -  $\alpha$ )** Transforming growth factor -  $\alpha$  là một tác nhân gây giàn phân đối với các tế bào biểu mô và thể hiện bắt buộc EGF về mặt năng lực gắn và hoạt hóa các thụ thể EGF. Khác biệt chính yếu giữa TGF -  $\alpha$  với EGF thể hiện trong các kiểu xuất lộ của chúng, đặc biệt trong quá trình tạo phôi. Cả hai yếu tố này đều có thuộc tính bắt thường là được tổng hợp như những protein tiền thân có các trình tự cấu trúc xuyên màng và có thể nằm ở bề mặt tế bào chất tiền thân này có thể hoạt hóa các thụ thể trên các tế bào không định hình đến các yếu tố hòa tan. Tác dụng này có thể là đặc biệt quan trọng trong quá trình tạo cơ quan.

**Yếu tố tăng trưởng làm biến đổi beta (TGF -  $\beta$ )**, về mặt lịch sử, thấy gần với TGF -  $\alpha$ , song các khác biệt chức năng giữa chúng với nhau thì thể hiện rõ hơn là sự tương đồng giữa chúng với nhau. Các hoạt tính sinh học của họ TGF -  $\alpha$  bao gồm cả một loạt các đáp ứng tế bào có thể gây làm lão hóa tăng sinh một số tế bào (nhất là các tế bào mô liên kết), ức chế tăng sinh một số khác (ví dụ tế bào lympho hoặc tế bào biểu mô), tăng cường sản xuất collagen và chất cơ bản ngoài tế bào, và làm xuất lộ các phân tử dinh dưỡng tế bào. Vì lý do có một loạt các phản ứng *in vitro* như vậy nên người ta không ngạc nhiên thấy khi tiêm TGF -  $\alpha$  cho các con vật thực nghiệm thì một giờ sau xuất hiện ở nơi tiêm một hiện tượng lớn tổ chức hạt phong phú và một đáp ứng xoá hoa. Yếu tố TGF -  $\beta$  có thể đóng một vai trò trong quy trình xơ hóa thấy trong bệnh xơ hóa phổi, trong hình thành sẹo lồi, sẹo gan, sẹo bì, viêm khớp dạng thấp hoặc trong bệnh thủy tinh - võng mạc tăng sinh. Một trường hợp thậm chí còn đáng ngạc nhiên hơn nữa là vai trò của TGF -  $\beta$  trong quá trình tạo xương và sụn của phôi. Có thể có khả năng dùng TGF -  $\beta$  để kích thích quá trình tạo chất cơ bản của xương và có thể làm tăng tốc độ liền xương. Việc mới đây phát hiện TGF -  $\beta$  trong tế bào cơ tim với số nhồi máu cơ tim thực nghiệm khiến nghĩ tới một vai trò của yếu tố này trong việc sửa chữa thương tổn cơ tim.

Người ta cũng chú ý nhiều đến tác dụng ức chế tăng trưởng của TGF -  $\beta$ . Có thể là một tình trạng mất

đi sự kiểm soát tiêu cực sự tăng sinh tế bào góp phần vào quá trình tạo ra u.

## CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO-SƠI

Các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sơ (FGFs : Fibroblasts growth factors ) tạo thành một nhóm polypeptid đồng về mặt cấu trúc, chúng kích thích sự tăng sinh các tế bào biểu mô, các nguyên bào sơ, các tế bào cơ trơn thành mạch, các nguyên bào cơ xương và một số hình thái tế bào biểu mô. Chúng cũng là các yếu tố định hướng đối với các neuron, GFGs có năng lực hiếm thấy là kích thích sự tạo thành các mạch máu tân tạo, một quá trình được gọi là tạo mạch máu, bằng cách kích thích các tế bào nội mô để di chuyển qua thành mạch và tăng sinh thành các mầm vi quản. Điều rằng quá trình tạo mạch máu có thể có lợi trong một số bối cảnh nào đó, như trong phát triển phổi hoặc trong thiếu máu cục bộ cơ tim, chẳng hạn, song nó có thể có tác hại trong một số điều kiện bệnh lý nào đó như bệnh vòng mạc do dài tháo đường, hoặc sự tạo thành các mạch máu mới cần có các u tăng trưởng vượt quá một kích thước nào đó (quá trình tạo mạch máu của u). Theo một nghĩa nào đó, tạo mạch máu do FGF gây ra được xem như sự phát triển các mạch máu tân tạo trong điều kiện bình thường của phổi. Thực vậy, FGFs được xuất lộ trong các giai đoạn sớm nhất của quá trình tạo phổi động vật có xương sống, điều này gợi ra rằng chúng đóng những vai trò khác trong sự phát triển.

Họ FGF gồm ít nhất bảy phân tử riêng biệt nhưng có cấu trúc liên quan với nhau, mỗi phân tử được mã hóa bởi một gen khác nhau. Hai FGF đầu tiên (mang tính acid và mang tính kiềm) được tinh chế từ các mô tế bào được biết là phóng thích ra các yếu tố gây gián phân và tạo mạch máu.

Nhiều FGF phụ (ví dụ: FGF - 5, FGF sarcoma Kaptoni, và sản phẩm gen *int - 2*) đã được nhận dạng dựa vào năng lực biến đổi tế bào của chúng cũng xuất lộ với các thụ thể FGF. Người ta đã chứng minh rằng không những chỉ có các FGF phức tạp mà còn có cả các hình thái phức tạp của thụ thể FGF phức tạp mà còn có cả các hình thái phức tạp của thụ thể FGF nữa, mỗi hình thái có một phản ứng gắn bó riêng biệt. Thủ thuật trị liệu là nhằm học cách sao ngắn chấn, một cách đặc hiệu, các tác hại của FGFs, chẳng hạn như trong tạo mạch máu

của u, hoặc nhằm tăng cường các tác dụng có lợi, chẳng hạn, trong sự tái tạo dây thần kinh hoặc trong quá trình tạo ra mạch máu trong mô tế bào thiếu máu,

## HORMON TĂNG TRƯỞNG VÀ YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG GIỐNG INSULIN

Hormon tăng trưởng do tuyến yên sản xuất ra là một trong các phân tử điều hòa tăng trưởng được biết lần đầu tiên. Vai trò quan trọng của nó trong sự phát triển xương *in vitro* đã được thừa nhận do khả năng của nó khôi phục tốc độ tăng trưởng ở những trẻ em và các con vật thực nghiệm có thiếu hụt hormone tăng trưởng. Nhiều tác dụng của hormone tăng trưởng có thể được quy cho sự kích thích việc giải phóng yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF - I: Insulin - like growth factor I) từ gan dò vào máu. IGF - I tác động như một tác nhân gây gián phân trực tiếp lên các tế bào có chứa thụ thể IGF - I, một thành viên của họ enzym tyrosin kinase của các phân tử chuyển dẫn tín hiệu. Liệu hormone tăng trưởng, ngoài tác dụng thông qua vai trò trung gian của IGF - I, còn có tác dụng trực tiếp hay không, đó là một đề tài nghiên cứu sâu rộng; thụ thể hormone tăng trưởng là một phân tử được tìm thấy hoặc như một thụ thể màng thiếu các trình tự enzym tyrosin kinase hoặc như một dạng hòa tan đã bị cắt xén không có một vùng xuyên màng hoạt động như một hormone tăng trưởng trong máu lưu hành có gắn protein.

Điều kỳ thú là có nhiều kiểu tăng trưởng không bình thường ở người có dinh dưỡng với hormone tăng trưởng hoặc các hệ IGF - I. Trong chứng lùn Laron, có một tình trạng thiếu hoàn toàn hormone tăng trưởng có ái tính cao gắn với protein (được xem là dạng hòa tan đã bị cắt xén của thụ thể) trong huyết tương và cũng thiếu cả các thụ thể tăng trưởng của gan. Những người lùn tị ở châu Phi thấy có một khuyết tật ít nghiêm trọng hơn trong nồng độ hormone tăng trưởng gắn protein. Một hội chứng hiếm gặp kháng IGF - I và lùn có dinh dưỡng đến một tình trạng giống như giảm các thụ thể IGF - I.

## YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG THẦN KINH

Năm 1952, Rata Levi - Montalcini chứng minh rằng các mô tế bào sarcoma của chuột đem cây vào mảng đệm niêm mạc của phổi đã làm tăng đáng kể kích thích và số các neuron cảm giác và giao cảm của gâ

con. Phát hiện này có thể được quy cho các neuron được sống sót già tăng mà bình thường ra phải thoái hóa trong quá trình tạo ung thư. Yếu tố có trách nhiệm đối với quá trình này đã được tinh chế và được đặt tên là *yếu tố tăng trưởng thần kinh* (NGF; *Nerve growth factor*), song ban đầu được xem một yếu tố "sống sót" hay "duy trì" thay vì một thành phần gây giàn pha. Tiếp theo, nhiều thực nghiệm đã chứng minh vai trò NGF trong sự sống sót neuron và trong việc các neuron cảm giác nhằm tới mục tiêu các mô tế bào đặc hiệu. Gần đây, người ta chứng minh NGF có các tác dụng trong hệ thần kinh trung ương cũng như trong các mô tế bào khác và có thể còn định hướng một số quá trình không liên hệ với neuron nữa. Do vậy, người ta tìm thấy các thụ thể NGF trên các tế bào nội mô vi quản, các tế bào biểu mô cơ, các tế bào quanh huyết quản và các tế bào bón.

Yếu tố tăng trưởng thần kinh đã được phân lập như là một phức hợp các đơn vị phụ alpha, beta và gamma không liên kết về mặt đồng hóa trị. Đơn vị phụ beta có trách nhiệm đối với các đáp ứng sinh học của NGF và gắn vào thụ thể NGF như một chất nhí trung. Mặc dù người ta đã biết trình tự acid amin sơ cấp của thụ thể, song người ta còn biết ít về cơ chế tác dụng của nó là vì, khác với các thụ thể PDGF, EGF, insulin, và IGF - 1, thụ thể NGF lại không phải là một tyrosin kinase. Mọi quan tâm chính yếu về mặt lâm sàng đã tập chú vào để xuất rằng nó có thể hữu ích về mặt tư liệu trong việc thúc đẩy tái tạo thần kinh. Cũng có thể là một tình trạng thiếu hụt NGF hoặc thiếu hụt các yếu tố liên hệ đóng một vai trò trong các bệnh thoái hóa.

#### CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG ĐỐI VỚI CÁC TẾ BÀO MÁU

Việc kiểm soát tăng sinh và biệt hóa các tế bào máu là các quá trình sống còn đối với sự duy trì các nồng độ thỏa đáng các tế bào trong máu lưu hành và đối với các đáp ứng của hệ miễn dịch chống lại các chất ngoại lai.

Việc kiểm soát này được hoàn tất phần lớn bằng các cơ chế cẩn thận theo đó một typ tế bào cảm ứng các kích thích của môi trường, phóng thích các yếu tố tác động, thường trong phạm vi gần, để điều hòa tăng sinh và biệt hóa một typ tế bào thứ hai. Hệ phức hợp các tương tác tế bào - tế bào được duy

trì nhờ kiểm soát với mức độ đặc biệt cao sự xuất lộ không những các yếu tố tăng trưởng mà cả các thụ thể của chúng trong các tế bào đáp ứng.

Đây là cơ sở của một mảng lưới phức tạp các tương tác trong vòi sỏi các typ tế bào của các mô như tủy xương và hạch lympho hoặc tại những nơi có viêm. Tuy việc phân tích ở thời phân tử và làm rõ các quá trình này đã giúp ta hiểu biết các nguyên lý tổng quát theo đó sự tăng trưởng và biệt hóa các tế bào máu được điều hòa, song thuật ngữ học dùng trong lĩnh vực này thì còn non混沌. Việc phân loại các yếu tố này thành các yếu tố tạo máu và các lymphokine là để hiểu các vai trò sinh học của chúng.

**Các yếu tố tạo máu.** Việc đầu tiên đi sâu tìm hiểu vai trò các yếu tố tăng trưởng tạo máu là xuất phát từ các thực nghiệm nuôi cấy tế bào này. Việc nuôi cấy tế bào này chỉ được hoàn tất với sự hiện diện của các tế bào "cho ăn", chúng sản xuất ra các yếu tố cần cho sự tăng trưởng của các tế bào tổ tiên có nguồn gốc từ tủy xương của mỗi typ tế bào tủy. Thuật ngữ *yếu tố kích thích tăng động tế bào* được dùng để chỉ các peptid kích thích sự tăng trưởng và chín mồi của các dòng tế bào hạt hoặc tế bào đơn nhân trong thạch mầm. Các thử nghiệm này cho phép tinh chế và quy định các đặc điểm của các yếu tố. Một số yếu tố, như yếu tố kích thích tăng động đại thực bào (CSF-1) tỏ ra đặc hiệu đối với một dòng, trong khi một số khác, như yếu tố kích thích tăng động tế bào hạt và đại thực bào (GM-CSF) thì thấy tác động vào nhiều dòng (hàng 9-3). Tuy vậy, ngày càng rõ là việc phân loại ban đầu dựa vào typ tế bào đáp ứng có thể là một việc đơn giản hóa quá mức. Chẳng hạn, lúc đầu người ta nghĩ rằng G-CSF chỉ tác động vào các dòng tế bào hạt không thời thi này rõ là tác động vào vòi sỏi các dòng tại nhiều giai đoạn biệt hóa khác nhau.

Việc nghiên cứu các yếu tố tăng trưởng tế bào này đã gợi ra các cách tiếp cận mới trong điều trị một số bệnh. Hiện nhiên nhất là việc dùng các yếu tố tăng trưởng ngoại sinh cho người bệnh giảm tế bào máu. G-CSF và GM-CSF có khả năng làm tăng số lượng tế bào hạt ở những người bệnh giảm sản tủy ở mức độ nhẹ do các thuốc gây độc tế bào gây ra hoặc ở những người mắc các bệnh như giảm hạch chu trung tính mạn tính, giảm sinh tủy, thiếu máu bột sản tủy, hội chứng suy giảm miễn dịch mạn phai

(AIDS), tăng bạch cầu thể tế bào lỏng (tế bào giống như lỏng tóc của cơ quan Corti - ND), hoặc bệnh tạo huyết chủ kỳ. Hiệu quả của G-CSF và GM-CSF trong các hội chứng này không nhất thiết hàm ý rằng các bệnh này là do thiếu hụt yếu tố gây ra, mà nó có thể phản ánh một điều bổ ích về mặt làm sảng là kích thích tăng sinh và biệt hóa tế bào mầm đáp ứng với các yếu tố ngoại sinh. Điều đáng chú ý là GM-CSF không những chỉ làm tăng các tế bào trung tính, tế bào ur acid và các bạch cầu đơn nhân trong máu lưu hành mà nó còn làm tăng cả tế bào lympho, tiểu cầu và tế bào liên vông nữa. Điều này chỉ ra tính phức tạp của các tác dụng của GM-CSF. Một vấn đề đang gây tranh cãi nhiều hơn là việc dùng các yếu tố tăng trưởng tạo máu trong điều trị bệnh bạch cầu thể tự. Ứng dụng này là căn cứ trên điều quan sát thấy ngoài các tác dụng tăng sinh ra, các yếu tố này còn có khả năng gây ra biệt hóa một số tế bào tiền thân của dòng tủy. Người ta biết GM-CSF và G-CSF gây biệt hóa các tế bào bệnh bạch cầu *in vitro*. Tuy nhiên có mối quan tâm là cách điều trị như vậy đã có thể cải thiện nhanh chóng bệnh bạch cầu song lại gây e ngại nếu dòng các yếu tố này để điều trị các trường hợp giảm sinh tế bào máu.

Erythropoietin (chất tạo hồng cầu), một yếu tố đã

#### Bảng 78B-3. Các yếu tố tăng trưởng tạo máu

Yếu tố	Thuật ngữ khác	Dòng đáp ứng
CSF-1	M-CSF, M-CSF-1m	Đại thực bào
G-CSF	M-CSF-IG, chất tạo niêu dòng, yếu tố biết hóa	Bạch cầu hạt
GM-CSF	M-CSF-IGM, CSF- $\alpha$ , CSF-2, chất tạo nhiều dòng - $\alpha$	Đại thực bào và bạch cầu hạt
IL-3	Multi CSF- $\alpha$ , yếu tố hoạt hóa tế bào mầm, yếu tố tăng trưởng tạo máu 2 hoạt tính thúc đẩy, yếu tố tăng trưởng tế bào bón	Đại thực bào, bạch cầu hạt, bạch cầu ur acid, máu tiểu cầu cầu, tế bào bón
Chất tạo hồng cầu		Tế bào dạng hồng cầu
Chất tạo tiểu cầu		Máu tiểu cầu

được nghiên cứu hơn 50 năm trước khi người ta biết đầy đủ các đặc tính của nó, trước hết do thận sản xuất ra, song còn do các đại thực bào của gan và tủy xương tạo ra nữa. Nó khác nhiều yếu tố tạo huyết khác và khác lymphokin ở chỗ nó tác động *in vivo* như một hormon (nghĩa là tại các nơi "xu") nhiều hơn là một yếu tố tăng trưởng "cận tiếp" tại chỗ. Khi dùng cho người bệnh suy thận giai đoạn cuối, nó có thể kích thích làm tăng khối hồng cầu tuy có gây một số phản ứng phụ tương đối nhẹ như khó thở nhất thời, đau khớp, đau cơ, cảm giác nóng bức ở mặt, đau xương hoặc tăng áp lực máu tim thường. Chất tạo hồng cầu chắc là hữu ích trong các trường hợp như thiếu máu trong bệnh mạn tính và giảm sinh tủy xương do biện pháp hóa học gây ra. Một trong các yếu tố tạo máu đặc hiệu nhất là yếu tố kích thích thực bào (CSF-1). Yếu tố này tác động lên các thụ thể đặc hiệu của tế bào đơn nhân, chúng liên hệ mật thiết về mặt cấu trúc và, chừng mức nào đó, về mặt cơ chế với các thụ thể PDGF. Thụ thể CSF-1 tỏ ra đóng một vai trò trong các tế bào đơn nhân giống vai trò các thụ thể PDGF trong các tế bào cơ trên huyết quản. Thụ thể CSF-1 cũng là một dạng gen ung thư, sản phẩm gen *v-fms*, thấy trong một số u ở mèo. Do vậy, thụ thể CSF-1 cũng được biết là "gen ung thư nguyên mẫu c-fms".

**Lymphokin (cytokin)** Việc tìm kiếm các yếu tố hỗ trợ cho sự tăng trưởng các tế bào lympho bình thường *in vitro* đã dẫn tới kết quả nhận biết được một nhóm các phân tử, được gọi là lymphokin hay interleukin mà khởi đầu người ta tin là các tín hiệu đặc hiệu ngoài tế bào giữa các dòng tế bào khác nhau trong hệ miễn dịch. Tuy vậy, ngày nay đã có bằng chứng hiển nhiên là cả việc sản xuất lẫn đáp ứng với lymphokin đều không chỉ giới hạn ở các tế bào có thẩm quyền miễn dịch. Do vậy thuật ngữ tổng quát hơn, cytokin, đã được dùng cho nhóm các protein. Sự tăng trưởng và chín muồi của các tế bào lympho tùy thuộc một kiểu xuất lộ các yếu tố này được điều hòa ở mức độ cao và tùy thuộc các thụ thể của chúng trong các dòng tế bào khác nhau. Sự hoạt hóa các đáp ứng miễn dịch tùy thuộc một kiểu điều hòa không kém phần phức tạp.

Interleukin 1 (IL-1) do nhiều typ tế bào sản xuất ra và có nhiều nhóm tác dụng khác nhau gồm một số các phản ứng dinh dưỡng đến đáp ứng pha cấp diễn. Nó có các tác dụng gây giãn phan đối với cả tế bào T lẫn các tế bào cù tròn thành mạch máu, đặc biệt nếu nó tác động kết hợp với các yếu tố tăng trưởng khác. Các yếu tố hoại tử u tham gia nhiều hoạt động của IL-1. IL-2 đóng một vai trò quan trọng tăng sinh và chín muồi tế bào T và còn tăng cường hoạt tính tiêu diệt của một dòng tế bào tiêu diệt có thể phá hủy các tế bào u. Do vậy khả năng dùng nó vào trị liệu u đang được thăm dò. IL-3 kích thích tăng trưởng và biệt hóa các tế bào tiền thân tạo máu của vô số các dòng tế bào và còn là một yếu tố tăng trưởng của các tế bào bón. IL-3, IL-4 và IL-5 thể hiện đóng các vai trò quan trọng trong các đáp ứng dị ứng và viêm chống các ký sinh vật.

Các lymphokin hiện nay được ghi nhận về tính đa dạng của các đáp ứng do mỗi yếu tố gây ra nhiều hơn là về tính đặc hiệu hạn hẹp của nó. Chúng có nhiều tác động chồng chéo nhau và nhiều lymphokin tác động một cách gián tiếp bằng cách làm xuất lộ và phóng thích các lymphokin khác. Phần lớn tác động tại chỗ như các yếu tố cận tiết song một số khác thì tác động như các yếu tố tự tiết. Vì lý do này, khả năng dùng các lymphokin làm tác nhân trị liệu có thể là phức tạp do có nhiều phản ứng phụ. Tuy vậy, việc hiểu biết các yếu tố quan trọng này cũng giúp ta hiểu sâu hơn một số bệnh của hệ miễn dịch.

## CO CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG

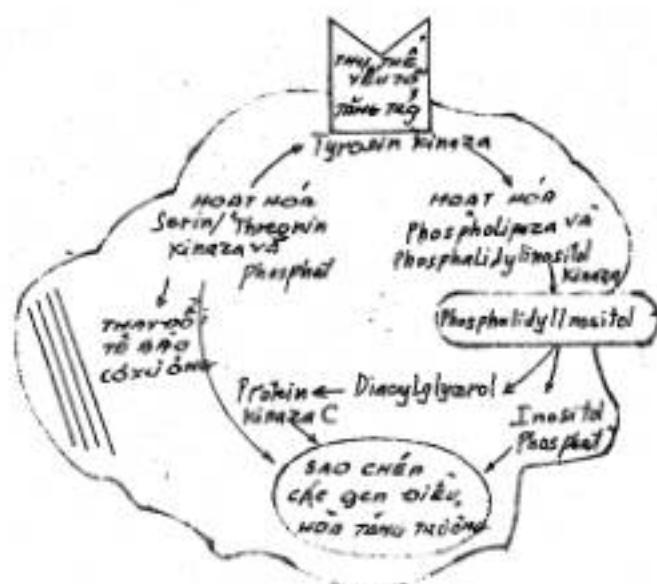
Cơ chế theo đó các yếu tố tăng trưởng kích thích tế bào rời bỏ một giai đoạn yên lặng, được gọi là "G<sub>0</sub>" theo thuật ngữ học chu kỳ sinh sản tế bào, để bước vào giai đoạn G<sub>1</sub> là đỉnh điểm trong quá trình tổng hợp ADN (pha S) dinh dưỡng đến các tương tác giữa nhiều phân tử trong bào tương với nhau. Mặc dù có những khác biệt trong các cơ chế tác động giữa các thụ thể yếu tố tăng trưởng, song cũng có một số nét chung. Trước hết, cần có quá trình sao chép của một nhóm các gen điều hòa tăng trưởng đã được chuyển biến hóa (hình 7B-1). Thứ đến, phần lớn các thụ thể yếu tố tăng trưởng đều hoạt hóa các men kinase\* tế bào và quá trình thủy phân phosphatidylinositol. Các thụ thể tương ứng với nhiều yếu tố tăng trưởng, gồm PDGF, EGF, FGF và IGF - 1, đều là các enzym tyrosin kinase cả.

Hiện nay người ta hiểu rõ nhất cơ chế tác dụng của họ thụ thể này. Trên nền gắn với phân tử liên kết thụ thể phosphoryl hóa nhiều có chất đặc hiệu thực hiện trên các phân tử còn lại của tyrosin. Các chất này bao gồm các serin/ threonin kinase, phospholipaza C, và phosphatidylinositol kinase. Người ta cho rằng men serin/ threonin kinase làm tăng quá trình sao chép các gen điều hòa tăng trưởng có lẽ bằng cách điều hòa tính trạng phosphoryl - hóa các yếu tố sao chép trong bào tương. Các enzym phospholipaza C và phosphatidylinositol kinase tác động trên màng phosphatidylinositol để tạo ra diacylglycerol hoạt hóa protein kinase C, là tác nhân điều hòa sao chép gen đã biết. Ngoài ra, các thông tin viền inositol phosphate thứ cấp được giải phóng song vai trò đích thực của chúng trong điều hòa tăng trưởng thì còn cần được xác định thêm.

Các thụ thể màng không thuộc họ tyrosin kinase của các thụ thể yếu tố phát triển có thể tác động trên một số chủ không phải tất cả các con đường chuyển hóa này chẳng hạn, thụ thể tăng tiêu adrenalin alpha 1. Thụ thể serotonin, hoặc thụ thể angiotensin có thể hoạt hóa phospholipaza C thông qua các protein gắn guanyl nucleotid cũng có thể kích thích các sự kiện thông qua vai trò trung gian của

(\*) Một nhóm phụ các men transferaza, gồm các enzym xúc tác quá trình chuyển của một phân tử năng lượng cao, thường là ATP sang một phân tử tiếp nhận, hoặc một enzym hoạt hóazymogen (ND).

Hình 7B-1. Sơ đồ mô tả tác động của một thụ thể yếu tố tăng trưởng tyrosin kinase



diacylglycerol song lại không phải khởi được một số các phản ứng khác tùy thuộc enzym tyrosin kinase. Do vậy, trong một số trường hợp, các catecholamin, serotonin hoặc angiotensin có thể hoạt động với chức năng các yếu tố tăng trưởng.

Có nhiều thụ thể yếu tố tăng trưởng tyrosin kinase cũng như các tyrosin kinase khác của tế bào có thể xuất lộ như các protein sinh ung thư (gây ung thư). Các dạng sinh ung thư của các enzym kinase không phải là thụ thể (*ras, yes, fes, fpa, v.v...*) và các thụ thể tyrosin kinase (*v-erbB, v-fms và v-ki6*) kích thích các con đường điều hòa tăng trưởng theo một cách không được điều hòa. Các gen ung thư khác mã hóa các dạng hoạt hóa của enzym *raf* serin/threonin kinase, các protein *myc* và *fos*, và các protein tế bào khác điều hòa các con đường chuyển hóa được trình bày trên hình 7B-1. Kết quả thực của sự xuất lộ một protein tạo ung thư là ở chỗ một con đường điều hòa tăng trưởng bình thường bị thay thế bởi một hoạt tính cao mang tính chất thể tạng độc lập với một yếu tố tăng trưởng.

Cơ chế theo đó một yếu tố tăng trưởng gắn vào thụ

thể của nó và hoạt hòn thụ thể là mấu chốt cho các tác động của tất cả các yếu tố tăng trưởng. Các cấu trúc của các phân tử kết hợp của các yếu tố và thụ thể hiện nay đang được nghiên cứu và sẽ cung cấp các thông tin cho phép thiết kế các chủ vận và các tác nhân đối kháng yếu tố tăng trưởng mới.

Tác dụng của phân tử kết hợp trên phân tử thụ thể thay đổi tùy theo các thụ thể. Trong một số trường hợp, phân tử kết hợp có thể gây ra quá trình nhí trung hóa thụ thể và tạo thành một phạm vi nhí trung trong bào tương có hoạt tính được tăng cường. Trong trường hợp các tyrosin kinase thụ thể "phosphoryl-hóa tự động" liên phân tử có thể xảy ra nếu thụ thể được nhí trung hóa. Hoặc già, phân tử kết hợp có thể khiến thụ thể tương tác trực tiếp với các phân tử tế bào khác, có lẽ thông qua một sự thay đổi thích hợp được tạo ra trong một phạm vi xuyên màng của bào tương.

Sự hiểu biết các quá trình này sẽ đưa tới các tiếp cận mới theo đó những hiện tượng do yếu tố tăng trưởng kích thích sẽ diễn ra theo kiểu bắt chước hay đổi kháng.

## 78C. PHÁT TÍN HIỆU QUA MÀNG DO CÁC THỤ THỂ

Các tế bào của chúng ta sống trong một thế giới có nước, và đời sống của chúng tuyệt đối tùy thuộc vào tính toàn vẹn của hàng rào ngăn các phân tử hòa tan trong nước - chúng quyết định các ranh giới của tế bào, gọi là màng tế bào. Vì lý do màng này được cấu tạo bằng hai lớp phospholipid nên nó hình thành một tấm chắn thực sự không thấm nước khiến các phân tử ua nước được hòa tan trong các môi trường nước ngoài và trong tế bào không thể qua lại được. Mặc dù màng mặt ngoài là cần thiết cho sự tồn tại của tế bào, song chính tính không thấm nước của nó lại đặt ra các vấn đề về hoạt động của tế bào: một số sản phẩm chuyển hóa chủ chốt, theo một cách được điều hòa, phải có khả năng vượt qua màng, và các thông tin về môi trường bên ngoài phải được truyền đạt đến bên trong tế bào. Vấn đề đầu tiên trong số các vấn đề này được giải quyết bằng cả một loạt các hệ vận chuyển, và vấn đề thứ hai bằng một lớp các phân tử, được gọi là **màng thụ thể**, chính là đối tượng được bàn đến trong chương này.

Thuật ngữ **thụ thể** thường được định nghĩa theo hai cách khác nhau. Theo cách *định nghĩa* mang tính *thao túc*: thì các thụ thể được xác định dựa vào các đặc tính gần của chúng; tức là phân tử bề mặt tế bào nào gần chất các chủng loại phân tử đặc hiệu thì đều gọi là một thụ thể đối với cái được gắn. "Các thụ thể" được định nghĩa theo cách này đúng là bao gồm cả một loạt đầy đủ các typ chức năng của phân tử trong đó có các thực thể như các phân tử định kết tế bào được dùng để gắn các tế bào với nhau và bắt giữ các protein vận chuyển các phân tử giống như glutamat vượt qua màng tế bào. Trong chương này, chúng ta dùng *định nghĩa* các thụ thể về mặt *chiết nồng*: một lớp các protein nằm trong màng mặt ngoài tế bào truyền qua màng thông tin về sự hiện diện các phân tử đặc hiệu bên ngoài tế bào. Theo cách định nghĩa này, các thụ thể là các phân tử làm nhiệm vụ bảo tồn cho bên trong tế bào biết tin tức về môi trường bên ngoài.

Các thụ thể được sắp xếp theo ba phạm trù tùy theo cơ chế bảo tin của chúng: các kênh, các thụ thể cấp đối với protein G và các tyrosin kinase (hàng 78C-1).

Chắc chắn sẽ có thêm các phạm trù bổ sung là vì ta cần biết nhiều hơn nữa về các họ gen dùng là có trách nhiệm đổi với các thụ thể làm nhiệm vụ mã hóa. Ba lớp thụ thể này sẽ lần lượt được xem xét.

### CÁC THỤ THỂ SẮT NHẬP CÁC KÊNH ION

Có bốn typ kênh thụ thể hiện nay đã được thừa nhận, mặc dù các typ khác chắc chắn cũng có tồn tại. Bốn lớp hiện thời, được đặt tên dựa vào phân tử kết hợp của chúng, là các kênh acetylcholin, glycine, acid gama-aminobutyric (GABA) và kênh thụ thể glutamat. Ba protein đầu tiên có các trình tự sắp xếp đã biết suy ra từ phương pháp phân tích gen học phân tử các đơn dòng bổ sung ADN (cDNA: complementary DNA); các cấu trúc phân tử đối với các kênh thụ thể glutamat hiện nay vẫn chưa được biết. Trong nội bộ mỗi lớp, người ta biết được một số các lớp phụ - có lẽ là nửa tá.

Các kênh **thụ thể** là các protein gắn với màng được xác định bằng cơ chế phát tín hiệu của chúng: phân tử liên kết tạo ra một thay đổi thích hợp mở ra một lỗ xuyên màng có nước trong thụ thể và cho phép các ion di qua hai lớp lipid của màng. Lúc này, tín hiệu là một thay đổi diện thể do luồng ion tạo ra; tuy vậy, trong một trường hợp, một typ kênh thụ thể glutamat, một luồng ion calci và rất cuộc là sự thay đổi nồng độ bên trong tế bào mục tiêu tạo ra một phương diện quan trọng của tín hiệu. Dòng ion nào và thay đổi diện thể như thế nào sẽ diễn ra là tùy thuộc typ kênh. Các kênh thụ thể acetylcholin và glutamat cho phép các ion natri và kali vượt qua màng và tạo ra những thay đổi diện thể dương (hiện tượng khử cực của tế bào). Ngoài ra một typ kênh thụ thể glutamat, một kênh đã nói ở trên, còn cho phép dòng ion calci đi vào trong tế bào. Các kênh thụ thể GABA và glycine để cho các ion clorua thâm qua, và trong tình huống thông thường, tạo ra những thay đổi diện thể âm (khử cực quá mức). Do vậy, acetylcholin và glutamat là các phân tử gây hưng phấn, còn GABA và glycine gây ức chế.

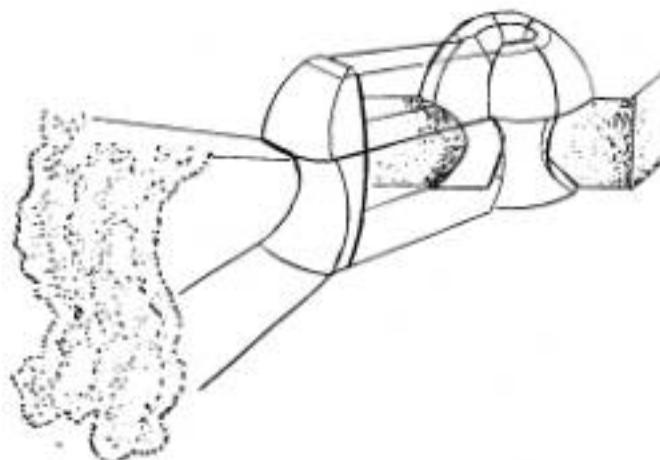
Các kênh thụ thể của loại này hay loại khác hiện diện trên khắp các neuron, nơi chúng giúp vào sự dẫn truyền qua khớp thần kinh. Phân tử kết hợp, một chất dẫn truyền thần kinh như acetylcholin chẳng hạn, được phỏng thích do các xung động thần kinh trước khớp (thần kinh), và các kênh thụ thể nằm trong màng trước khớp đáp ứng với chất dẫn truyền thần kinh để bảo hiệu là các xung động thần

kinh đang di tói. Ngoài ra, người ta còn tìm thấy các thụ thể thuộc typ này trên nhiều tế bào khác chẳng hạn như cơ (nơi chúng hoạt động trong sự dẫn truyền thần kinh - cơ), các tế bào chế tiết (nơi chúng định lúu trong sự cấp đối hưng phấn - chế tiết), và các tế bào lympho (nơi chúng tham gia đáp ứng đối với các tác nhân gây miễn phân).

Bảng 78C-1. Ba họ thụ thể

Họ thụ thể	Các phân tử kết hợp diễn hình	Tin hiệu sơ cấp	Các kết quả tín hiệu diễn hình
Kênh	Acetylcholin glycin, GABA, glutamat	Dòng ion	Thay đổi điện thế trong neuron
Protein G cấp đối	Acetylcholin, GABA, no-epinephrin, cholecystokinin . chất P	Protein G hoạt hóa	Tăng nồng độ AMP vòng và hoạt hóa A kinaza
Tyrosin kinaza	Insulin, yếu tố tăng trưởng dân chất từ tiểu cầu	Phản còn lại của phospho tyrosin	Hoạt hóa enzym dẫn tới giãn phản

Hình 78C - 1. Một kênh thụ thể acetylcholin sau khi được làm "nổ tung" ra. Người ta cho rằng các đơn vị phụ được sắp xếp, như được trình bày bên phải, phần nào giống các miếng ván cung của một chiếc thuyền ronou chung quanh một lỗ trung tâm qua đó có dòng chuyển ion. Mỗi đơn vị phụ có khuôn hình rất giống các đơn vị phụ khác nhau đều chúng được mã hóa bởi các gen riêng biệt. Phần bên cực trái của hình được xem như là bốn chuỗi peptide gắn với màng tạo thành bộ phận của đơn vị phụ gắn vào màng. Hãy so sánh cấu trúc này với cấu trúc của thụ thể cấp đối với protein - G.



Tất cả các đơn vị phụ đều tương đồng với nhau ở mức cao và khác với nhau giống như các mảnh ván cung của một chiếc thùng rượu để hình thành một cấu trúc gần với mảng với một lỗ trung tâm có thể được mở ra và đóng lại nhờ thay đổi hình thế do gắn với phần tử liên kết tạo ra. Mỗi đơn vị phụ có một phạm vi phụ đặc biệt, bốn vùng gần vào mảng, và một phạm vi nhỏ hơn, là phạm vi nội tế bào. Các kênh thụ thể GABA và glycine là những protein được mã hóa bởi các mảng khác của cùng một liên họ gen và người ta cho rằng chúng có cùng một cấu trúc chung như thụ thể acetylcholin vậy.

Một số các thuốc tác động bằng cách phá vỡ chức năng kênh. Chẳng hạn, các thuốc giãn cơ cạnh tranh với acetylcholin tại vị trí gần của nó; tương tự strychnin làm kẹt các kênh thụ thể glycine, phenylcyclidin (bụi độc pháo hoa), theo một cơ chế khác, ức chế hoạt động của một typ phụ kênh thụ thể glutamat, còn benzodiazepin thì tăng cường hiệu lực của GABA trên thụ thể của nó (xem chương 346).

#### CÁC THỤ THỂ CẤP ĐỐI VỚI CÁC PROTEIN

Có vô số các thụ thể, hàng tá và có thể là hàng trăm, được cặp đôi với protein G, theo một cơ chế phát tín hiệu được mô tả dưới đây.

Những thụ thể này, nói chung được đặt tên tùy theo một phân tử liên kết chúng gắn chặt vào đó, gồm các thụ thể nhận dạng các pepsid (như endorphin beta, peptid ứng ứng natri - niệu, và cholecystokinin), acetylcholin, các axit phốt sinh sinh vật (như GABA và glutamat) và các purin (như adenosin). Cần nhấn mạnh rằng một số phân tử kết hợp cùng loại này chẳng hạn như GABA và acetylcholin có thể hoạt hóa cả các kênh thụ thể như được mô tả ở trên lẫn các thụ thể cặp đôi với protein G được xem xét ở đây. Tình huống này có thể gây ra lầm lẫn về một thuật ngữ học khi hai thực thể khác nhau lại có cùng một tên gọi. Trong nhiều trường hợp như vậy thì về sau có thể phân biệt được.

Do vậy người ta nói các thụ thể (các kênh) GABA và acetylcholin nicotin và cũng có thể là thụ thể GABA và acetylcholin muscarin (cặp đôi với protein G).

Về cơ bản thì hết thảy các thụ thể cặp đôi với protein G đều hoạt động theo một cách như nhau,

song một số các biến thiên trên chủ tố chung rút cuộc dẫn tới cả một loạt các tác động rất phức tạp (xem chương 68). Trong mỗi trường hợp, phần tử kết hợp với thụ thể đều gây ra một thay đổi hình thế khả dĩ tạo ra một thức thể gọi là một protein G để chuyển đổi từ một dạng bất hoạt sang một dạng có hoạt tính. Chủ "G" trong tên gọi này chỉ guanosin di - hoặc triphosphat (GDP, GTP), là vi sự hoạt hóa protein G tinh lực đến sự phân ly GDP và gắn GTP tại một vị trí đặc biệt. Protein G có hoạt tính, sau đó, gắn vào một mục tiêu và như vậy sẽ dẫn tới một kết quả chung cục như sẽ được mô tả chi tiết dưới đây. Sự khuếch đại đáng kể tín hiệu nguyên thủy (gắn phân tử liên kết) diễn ra vì lý do một thụ thể đặc nhất có thể hoạt hóa nhiều bản sao của protein G, và mỗi protein G hoạt hóa có thể được sử dụng nhiều lần trên các mục tiêu của nó. Một protein G vẫn còn hoạt tính chừng nào nó còn giữ lại được GTP trong vị trí gần của nó và trạng thái hoạt tính kết thúc do hoạt tính enzym của chính bản thân protein G nó chuyển đổi GTP đã giàn rời thành GPP (xem chương 68).

Tinh phức tạp trong tác dụng của các thụ thể cặp đôi với protein G là do với nhiều typ thụ thể riêng biệt có thể hoạt hóa một cách đặc hiệu các typ protein G khác nhau mà hiện nay người ta đã nhận biết được chừng một tá. Dù loại các chủng protein G này có thể gắn một cách đặc hiệu vào chủng một tá các mục tiêu khác nhau trong tế bào. Hơn nữa, các typ protein G khác nhau có thể bộc lộ các tác dụng đối kháng trên các mục tiêu của chúng, do vậy một loại protein G có thể kích thích trong khi một loại khác lại ức chế một số tác dụng mục tiêu nào đó. Ngoài ra, các mục tiêu protein G, thường là các enzym, tác động trên một dây dài các mục tiêu thứ cấp, và các mục tiêu này có thể còn có các vị trí tác dụng khác thành thử rất cuộc tạo ra cả một dòng thức kết quả phức tạp.

Ví dụ sau đây sẽ minh họa sơ đồ điều hòa tổng quát nói trên.

No-epinephrin khiến tim đập mạnh hơn thông qua tác dụng của một thụ thể cặp đôi với protein G, tức là thụ thể tiết adrenalin beta. Một chủ vận gắn vào thụ thể nâng hoạt hóa một protein G, nó cho phép enzym adenylyl cyclase chuyển ATP thành AMP vòng. Sau đó, AMP vòng ức chế protein adenylyl

cyclaza tạo ra sẽ hoạt hóa một enzym khác gọi là A kinaza, và enzym này phosphoryl - hóa một protein mang đặc thù, một kênh calci (nên chú ý kênh này là một thành viên của một liên họ khác các kênh thu thê nói tới ở trên), nó có trách nhiệm để cho các ion calci lọt vào cơ tim.

Các ion calci nội tế bào tác dụng trên các protein co bóp cơ tim để làm cơ tim co bóp. Kênh calci phosphoryl - hóa, cho phép có thêm các ion calci nữa lọt vào cơ tim mỗi lần kênh lại mở ra, và dòng ion calci đi vào càng lớn thì nồng độ calci được tạo ra càng cao. Nồng độ cao này, theo định luật tác dụng của trọng khối, sẽ làm gia tăng hoạt hóa các protein co bóp, nghĩa là tim đập mạnh hơn.

Trong ví dụ này, dòng thác điều hòa có bốn cấp. Mục tiêu sơ cấp của protein G hoạt hóa là enzym adenylyl cyclaza và enzym này, thông qua AMP vòng do nó tạo ra, tác động lên một mục tiêu thứ cấp, enzym A kinaza. Sau đó, Akinaza phosphoryl hóa mục tiêu cấp ba là một kênh calci. Kênh này để cho các ion calci đi vào trong tế bào với số lượng lớn hơn khi nó được photophoryl hóa và tạo ra nhờ tác dụng của ion calci lên các protein co bóp, mục tiêu cấp bốn, tức là một nhịp đập của tim mạnh hơn. Mỗi thụ thể cấp đối với protein G tác động thông qua một dòng thác điều hòa của cùng một typ tổng quát như vậy. Các tác dụng của protein G thường là khó xác định và khó giữ được thông suốt vì lý do các dòng thác nội tế bào có nhiều cấp, mỗi cấp lại có những phức tạp riêng của nó.

Có nhiều sự khái quát hóa có thể được đưa ra về tác dụng của các thụ thể cấp đối với protein G. Thứ nhất, có đủ loại các protein G bản thân chúng có thể được phân loại. Vì các mục đích túc thi, cách phân loại tốt nhất có lẽ là đơn giản nhất. Có nhiều protein G hoặc mang tính chất kích thích (Gs) hoặc mang tính ức chế (Gi) thành thử chúng tạo ra đặc tính vừa tăng tốc vừa kìm hãm của hết thảy các hệ điều hòa sinh học. Thứ hai, các protein G, như ta biết tác động lên ba hệ thống tín viên thứ cấp riêng biệt: các kênh ion (các protein mang có trách nhiệm gây hưng phấn điện học các tế bào) hệ AMP vòng, và hệ tái tạo phosphoinositol (PI). Một số các protein G gắn trực tiếp vào một vài kênh để làm giảm nhẹ hoạt động của chúng. Các protein G cũng gắn vào các enzym adenylyl cyclaza (để tạo ra thông tin viên

thứ cấp, AMP vòng) và gắn vào các enzym phospholiپaza nó tách phospholipid thành inositol - 3 - phosphate (IP3) và diacylglycerol (DAG), là các phân tử hoạt động như các thông tin viên thứ hai. Sau chót IP3 và AMP vòng hoạt hóa các kinaza (được đặt tên là C và A) mà, đến lượt mình, chúng lại phosphoryl-hóa dã loại các mục tiêu để làm giảm nhẹ hoạt động của chúng. Các kinaza này tác động lên cả một dãy các cơ chất và có thể ảnh hưởng đến tính hưng phấn điện học của tế bào, đến hoạt tính của nhiều loại hệ enzym và đến độ biểu hiện của các gen đặc hiệu.

Các thụ thể cấp đối với protein G xuất hiện trên tất cả các typ tế bào và nhất là thường gặp trong não và ruột. Như có thể được trông đợi, hệ thần kinh biểu hiện nhiều typ thụ thể cấp đối với protein G khác nhau. Các phân tử kết hợp đối với các thụ thể này thấy chia trong các túi trước khớp thần kinh và được hoạt tính thần kinh phóng thích ra. Mặc dù trước đây, các phân tử kết hợp đối với tất cả các lớp thụ thể trong não được gọi là các chất dẫn truyền thần kinh, song thuật ngữ này hiện nay nói chung được dành cho các phân tử kết hợp nào gắn với các kênh thụ thể.

Các phân tử kết hợp gắn với các thụ thể cấp đối với protein G được gọi là các chất điều biến thần kinh là để thừa nhận rằng chúng hoạt động thông qua một cơ chế khác các chất dẫn truyền thần kinh. Vì lý do cùng một thác thế hóa học có thể gắn với cả hai typ thụ thể, nên một số phân tử kết hợp - acetylcholin, chẳng hạn - vừa là dẫn truyền vừa là điều biến thần kinh.

Trên một tá các thụ thể cấp đối với protein G, tất cả các thành viên của cùng một họ gen đều đã được trở thành một đơn dòng và được sắp xếp theo trình tự, và thêm nhiều thành viên nữa cũng đang di theo con đường đó. Các cấu trúc đã được xác định gồm nhiều thụ thể tiết adrenatin, các thụ thể muscarin acetylcholin, các thụ thể serotonin, các thụ thể peptid (peptid k, peptid bài niêu natri, và angiotensin), một thụ thể dopamin và rhodopsin (một phân tử thụ thể quang học được gồm trong đó vì lý do nó cấp đối với protein G và trong cùng một họ gen). Trong hết thảy mọi trường hợp, các thụ thể đều là các phân tử protein đơn phân, có một phạm vi ngoại

hỗn giao với các phân tử kết hợp và một phạm vi gắn với protein G nội bào, và bảy vòng xoắn xuyên màng. Vì lý do bảy vòng xoắn gắn với màng, nên các thụ thể này được biết như các thành viên của họ "Bảy thành viên trắng K". Bản chất đích thực của sự thay đổi hình thể cho phép các protein G được hoạt hóa thì chưa được xác định (xem chương 68).

Nhiều thụ thuốc có ảnh hưởng đến não - dẫn chất thuốc phiện và chống loạn thần, chẳng hạn - tác dụng trên các thụ thể cặp đôi với protein G hoặc như chủ vận hoặc như đối kháng. Một số các thụ thể cặp đôi với protein G là các tương đồng tế bào của các gen tạo u (thụ thể angiotensin được khám phá thông qua tính tương đồng của nó đối với gen tạo u *ras* và *ras* là một typ protein G). Tuy vậy, vai trò đích thực của các hệ báo tin này trong kênh ung thư thì chưa được biết đầy đủ (xem chương 68).

#### CÁC THỤ THỂ CÓ HOẠT TÍNH MEN TYROSIN KINAZA

Các thụ thể trong loại thứ ba phosphoryl hóa các phần còn lại của tyrosin trong bản thân chúng và trong một số các protein khác. Họ thụ thể này thường được xem là trước hết gắn với các yếu tố tăng trưởng, song một số thành viên lại tạo ra một dây liên hệ trong não phục vụ các tác dụng của các hóc môn như insulin chẳng hạn. Ngoài ra, các tương tác giữa tế bào với tế bào trong quá trình phát triển cũng sử dụng các thụ thể này, trong các cơ chế liên hệ thì chưa được nghiên cứu sâu rộng. Có ba phân họ chính của các thụ thể tyrosin kinaza đã được nhận biết: các phân họ liên quan đến thụ thể insulin, đến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EDGF), và đến thụ thể yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF).

Hết thấy các thụ thể của họ này đều hoạt động thông qua hoạt tính của men tyrosin kinaza nhờ gắn với phân tử kết hợp. Thậm chí cho đến nay, người ta còn biết ít về các mục tiêu đối với hoạt tính kinaza này, và người ta cũng không hiểu đúng cái mà các mục tiêu này làm.

Tuy vậy, một mục tiêu được biết rõ thì chính là thụ thể; các thụ thể này phosphoryl - hóa tự động và

do vậy làm tăng hoạt tính của chính mình. Sự hoạt hóa thụ thể thường dẫn tới kết quả phân chia và tăng trưởng tế bào. Các thụ thể được hoạt hóa ảnh hưởng đến đủ loại các hệ enzym thác đẩy quá trình giàn phân và chúng còn tham gia vào sự điều hòa biểu hiện gen nữa. Thụ thể insulin, dĩ nhiên, đóng một vai trò trong hoạt động bình thường của tế bào suốt cuộc đời, song các thụ thể liên quan khác thì định linh vào sự quyết định số phận tế bào trong quá trình phát triển.

Hết thấy các tế bào đều có các thụ thể thuộc lớp này. Não, như đã được đoán trước, là một bộ phận có các thụ thể đặc biệt phong phú thuộc lớp này. Tất cả các thụ thể có hoạt tính tyrosin kinaza đều có các phạm vi ngoài tế bào, xuyên màng tế bào và bào tương, và, đúng hơn, tất cả đều là các protein có kích thước lớn, với chúng một ngàn acid amin. Phạm vi ngoài tế bào gắn với các chủ vận, với tính đặc trưng là gắn hoàn toàn chất (hàng số phân ly nM), và phạm vi trong tế bào là nơi định vị của hoạt tính men kinaza. Không giống các thụ thể thuộc các lớp khác được mô tả ở trên, men tyrosin kinaza rõ là chỉ có một vùng duy nhất gắn màng tế bào. Các thành viên của phân họ thụ thể insulin gồm hai đơn vị phụ riêng biệt nhau, một trong hai có chung đoạn xuyên màng và hoạt tính tyrosin kinaza, và đơn vị phụ thứ hai thuận tuý ở ngoài tế bào có vị trí gắn chủ vận. Các thành viên của cả hai họ EDGF và PDGF đều có phân tử liên kết làm nhiệm vụ gắn và đều có hoạt tính men tyrosin kinaza bên trong một chuỗi da peptid dài độc nhất.

Mặc dù hiểu biết các cơ chế theo dõi các thụ thể thuộc typ này tác động còn hoàn toàn bị hạn chế, song các phân tử đã trở thành mối quan tâm lớn bởi vì chúng thường là các đối tác của các gen tạo u của tế bào, và hoạt tính của chúng thúc đẩy sự biểu hiện của các đối tác gen tạo u bổ sung trong bào tương như *myc* và *fos*, chẳng hạn. Ví dụ, thụ thể EDGF là đối tác tế bào của *V-ErbB*, và hết thấy các typ thụ thể này đều thuộc cùng một phân họ cũng như các họ *Src* và *Abl* của các gen tạo u. Vì lý do những nối kết này, nhiều nhà nghiên cứu tin rằng với hiểu biết gia tăng các cơ chế thông qua đó loại thụ thể này hoạt động, người ta sẽ có thể đi sâu vào sinh bệnh học của một số bệnh ung thư.

## 79. CÁC NGUYÊN LÝ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

### SINH HỌC TĂNG TRƯỞNG UNG THƯ

Những nguyên tắc điều trị ung thư dựa trên sự hiểu biết sinh học tăng trưởng ung thư. Khoảng hai chục năm nay người ta đã biết rằng các ung thư, dùng kích thước nhỏ vẫn có thể lan vào toàn hoàn chung đồng thời tiếp tục tăng trưởng. Những dự kiến đó đã thay đổi cơ bản ý nghĩa có thể triệt hủy được các u bằng cách điều trị tại chỗ đơn thuần và đã dẫn đến sự phát triển các phương pháp toàn thân như hóa trị liệu và điều trị sinh học.

Hình như kiểu hình ung thư tạo thành do các biến đổi trong cơ chế di truyền quan trọng trong sinh học của sự phát triển. Một dòng họ gen được bảo toàn rất kỹ trong hệ yếu tố di truyền bình thường các nguyên mầm gen ung thư và có lẽ một huân cầu trúc của chúng hoặc một sự sắp xếp lại các vị trí của chúng trong hệ yếu tố di truyền là nguyên nhân của sự mất điều hòa trong tăng trưởng liên quan với sự sinh sản các protein bất thường hoặc số lượng bất thường các protein cần thiết cho sự sinh trưởng của tế bào. Mặc dù lúc đầu được phát hiện trong các retrovirus gây ung thư bất thường song sự có mặt của các protooncogen trong tổ chức bình thường và chất gây ung thư trong nhiều ung thư người đã được chứng minh qua các thí nghiệm tạo chuyển ADN (xem chương 59). Người ta đã thấy có sự tăng của biểu lộ bất thường trong các ung thư phế quản tế bào nhỏ, các ung thư đại tràng và vú và ung thư hạch. Kiểu hình ác tính có lẽ là kết quả cuối cùng của biểu lộ biểu hiện của các gen đó. Tầm quan trọng của các sản phẩm các gen đó trong sự sinh trưởng tế bào được cân bằng nhờ tính tương đồng một phần với một số yếu tố tăng trưởng và các thụ thể của các yếu tố tăng trưởng. Những thí nghiệm chuyển gen trên chuột nhất (trên những chuột nhất này người ta đã truyền các bản sao đơn giản chất gây ung thư bằng cách làm cho chúng xâm nhập vào trong các trung đố được thử tính). Cung cấp những công cụ xác bén trong việc xác định tính nổi tiếng của các gen được hoạt hóa đối với mỗi typ tổ chức học của ung thư và các cách tiếp cận để kiểm soát sự biểu lộ của các gen này nhằm mục đích phòng bệnh, chẩn đoán và điều trị

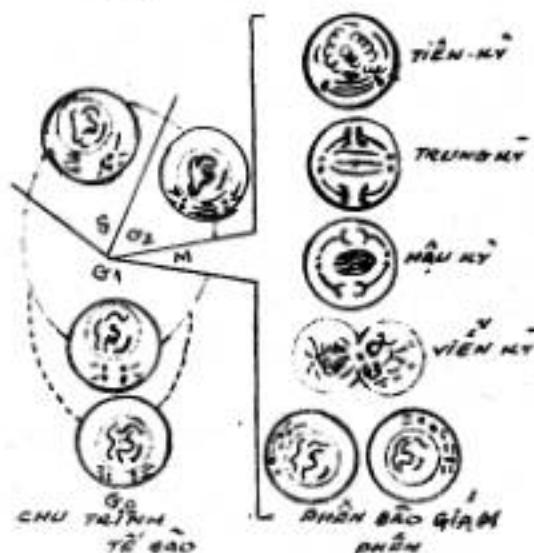
ung thư ở người. Ví dụ các dẫn chất methylphosphonat của các nucleotid bổ sung ADN của các gen gây ung thư đã biết có thể xâm nhập qua các màng tế bào đã được chứng minh là có khả năng ngăn chặn sự dịch mà của thông tin ARN và ảnh hưởng đến chức năng của các gen đó in vitro.

Nếu đúng các protooncogen là những điều hòa quan trọng tăng trưởng phôi thì người ta hiểu được vì sao sự mất điều hòa lại có thể dẫn đến tăng trưởng chịu đựng một cách bất thường. Ngoài việc tăng trưởng không kiểm soát được của chúng các tế bào ung thư di chuyển và giết chết bằng di căn, xâm lấn diến rộng các cơ quan sinh tồn khác. Nhiều nhóm nhà nghiên cứu đã cion hóa các gen có vẻ như có khả năng điều hòa việc di căn của các tế bào điều này gọi ra rằng, cũng như sự điều hòa tăng trưởng, khả năng di căn tiêu biểu cho sự mất điều hòa của cơ chế gen học đã có tác động trách nhiệm trong sự di chuyển của các tế bào bình thường. Hình như khả năng di căn có liên quan tới năng lực của một tế bào ác tính biểu lộ các thụ thể đối với laminin protein của màng dây, một khác đối với các enzym như collagenase cần thiết cho sự cố định tế bào vào màng dây và sự di chuyển của màng đó, cho phép tế bào ra khỏi vị trí đầu tiên của nó. Trong các nghiên cứu ở người, các tế bào ung thư vú được chứng minh là bộc lộ số lớn các thụ thể xếp thành lá (laminin receptors) với một tương quan thuận giữa sự bộc lộ các thụ thể xếp thành lá với sự dinh dưỡng của các hạch lympho nách.

Có thể khả năng di căn này là một giai đoạn tương đối chậm của dòng thác gen dẫn đến các ung quan sát được trên lâm sàng. Hiện tượng này được xác minh bằng sự kết hợp các di căn chậm với các ung thư lớn thuộc một số loại tổ chức học. Việc cản trở khả năng di chuyển của các tế bào ung thư có những ứng dụng trong điều trị người ta đã chứng minh sự phong bế các thụ thể xếp thành lá ngăn chặn tiềm năng di căn in vitro.

Khi các tế bào thành ác tính động năng tăng trưởng của chúng có thể dễ dàng được xác định và cũng giống như ở các tổ chức lành có ba loại lớn các tổ chức lành nếu ta tính đến các đặc điểm tăng trưởng của chúng. Các tổ chức đổi mới được (tủy xương và các tế bào mọc mầm) các tổ chức tăng trưởng (gan, thận các tuyến nội tiết) và các tổ chức nguyên trạng (nichten và cơ vân).

Hình 79-1. Chu trình tế bào. Hệ thống thuật ngữ chia chu trình tế bào thành pha M, G<sub>1</sub> S và G<sub>2</sub> - M là giai đoạn phân chia tế bào, G<sub>1</sub> là giai đoạn chuyển hóa tế bào bình thường nhưng không tổng hợp DNA; các tế bào ở G<sub>1</sub> trong thời gian dài và thường được coi là ở G<sub>0</sub> - Pha S tổng hợp DNA là giai đoạn của thời kỳ nhân đôi thành phần ADN gấp theo là pha G<sub>2</sub> hoặc từ hội tụ trước lúc phân chia tế bào - các tế bào bình thường và ung thư nói chung có những thời gian chu trình tế bào giống nhau = M, 0m đến 9 giờ; G<sub>1</sub>, 2 giờ đến 6 giờ; S, 6 đến 24 giờ; G<sub>2</sub>, 2 đến 8 giờ.



Với các tổ chức nguyên trạng như các nơron các tế bào tồn tại suốt cuộc đời và thông thường không được thay thế khi mất đi. Trong các tổ chức phát triển, tiềm năng giàn phân trở nên quan sát được chỉ khi nào có tình trạng mất tế bào (chấn thương) cắt bỏ (hàng phẫu thuật) và tổ chức lúc này được tái sinh. Các tế bào trưởng thành của các quần thể đổi mới được, có một thời gian sống có hạn nói chung ngắn và thông thường xuất hiện một sự thay thế liên tục từ kho các tế bào gốc. Chẳng nào sự sinh sản tế bào không vượt quá sự chết đi của chúng chừng đó không có quá trình ung thư rõ rệt, mặc dù, hiểu theo ý nghĩa tuyệt đối, các tế bào của tổ chức đổi mới được như tuy xương cũng "di căn". Để tổ chức nguyên thủy là gì động học tăng trưởng của quần thể các tế bào ung thư giống động học tăng

trưởng của các quần thể tế bào đổi mới của mô bình thường. Cách tốt nhất để biểu hiện các đặc điểm tăng trưởng ung thư là sử dụng chức năng Gompertz khi khối u tăng lên thì sự tăng trưởng bằng sự chậm lại theo hằng số mũ của sự tăng trưởng này. Thời gian nhân đôi của khối u (tức thời gian cần thiết để một khối u nào đó tăng gấp đôi thể tích) là một trị số phản ứng ánh hưởng của thời gian chu trình tế bào, phần của tế bào đang phân chia, trong quần thể, và tỷ lệ tế bào mất đi trong khối u. Những pha khác nhau của chu trình tế bào được minh họa ở hình 79-1. Các tế bào không ở trong chu trình nhưng có thể sống và phân chia trong một số điều kiện gọi là tế bào trong giai đoạn nghỉ (G<sub>0</sub>). Phần các tế bào trong chu trình thuộc một quần thể nhất định (hệ số tăng sinh, phần số sisistructus) được quyết định bằng sự sáp nhập thymidin tritium vào ADN (chỉ số đánh dấu) đây là thành phần ánh hưởng đến tăng trưởng của u. Một dấu thời gian chu trình tế bào tương đối hằng định đối với các u thuộc một týp tổ chức học nhất định song vẫn có những khác biệt lớn giữa những tổ chức lành và tổ chức ung thư. Đối với một thời gian chu trình nhất định, một ung thư có tỷ lệ tăng trưởng cao sẽ nhân đôi nhanh hơn một ung thư có tỷ lệ tăng trưởng thấp, nếu như tế bào mất đi chết, di căn, hao hụt khác) là hằng định. Tỷ lệ cao tế bào mất đi giải thích các thời gian dài nhân đôi của các ung thư được biết là có thành phần tăng trưởng lớn. Mất tế bào bắt đầu sớm trong quá trình tăng trưởng của ung thư. Có thể giả định là các ung thư bề ngoài khu trú, có kích thước nhỏ (1 đến 2 mm) có thể trong các tế bào vào các tổ chức xung quanh (ví dụ lan ra từ bề mặt của đại tràng vào lồng ruột) hoặc vào các bạch mạch và hoặc vào dòng máu. Mất tế bào có thể do sự xuất phát của các tế bào có tiềm năng di căn di rời khác hoặc do sự mất đi của các tế bào không có khả năng sản xuất ra các tập đoàn sống được. Sự thể một số ung thư có thể khởi được nhờ chia tại chỗ chặng tổ có nhiều tế bào mất đi không có khả năng tạo thành các tập đoàn di căn do nhiều lý do trong đó có việc vẫn không diễn ra sự mất điều hòa các gen kiểm soát việc di chuyển.

#### TIỀN TRIỀN CLOL CỦA UNG THƯ

Khái niệm về một tế bào duy nhất biến đổi hoặc clon là nguồn gốc của ung thư, dựa trên các nghiên cứu lâm sàng về ung thư của người. Ví dụ kinh điển là trường hợp da u tuy xương tăng sinh ác tính của

các tế bào tương tiết ra các kháng thể, biểu hiện đặc hiệu bằng mức tăng trong máu và nước tiểu một phân tử duy nhất globulin miễn dịch. Các biến đổi đặc hiệu của một ung thư đã được chứng minh trong cấu trúc các thể nhiễm sắc trong hơn 95% ung thư; ví dụ được nêu lên nhiều nhất là sự có mặt của thể nhiễm sắc Philadelphia trên 95% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính (chương 289). Thể nhiễm sắc 22 bất thường này đã được phát hiện trong một số trường hợp trong các tế bào tạo huyết tiền thân trong một số trường hợp thấy, nhiều năm trước khi có biểu hiện lâm sàng của bệnh bạch cầu. Tiến triển của bệnh này còn được chứng minh trong các công trình nghiên cứu thể khám bằng bất hoạt thể nhiễm sắc X. Mỗi tế bào bình thường của nữ giới, chỉ phối một cách bấp bênh một giai đoạn sớm của quá trình tạo phôi thể nhiễm sắc X nào có nguồn gốc bố hoặc mẹ sẽ hoạt động hoặc bị ức chế: Glucoza 6 phosphat dehydrogenaza (G6PD) là một enzym gần với thể nhiễm sắc X được chứng minh là một dấu tích hữu ích trong các nghiên cứu về nguồn gốc của vi nô da dạng trong cư dân da đen. Phụ nữ dị hợp tử ô locus G6PD đối với gen thông thường GdB và có thể đột biến GdA của nó, thường có hai quần thể tế bào khác nhau được phản ánh trên hình ảnh điện di của enzym. Trong khi phụ nữ dị hợp tử không có bệnh bạch cầu viva có các enzym typ A và B trong bạch cầu, thì dòng hạt của phụ nữ mắc bệnh typ gen, chứng tỏ nguồn gốc một tế bào của bệnh, người ta đã khu trú được các oncogen trên các vị trí chuyên đoạn đặc biệt các loại trên thể nhiễm sắc 9 (c - abl), và 22 (c - sis) trong bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính và trên thể nhiễm sắc 14 (c - myc) trong bệnh u lympho Burkitt. Trong ví dụ sau sản phẩm của g en c - myc hình như bình thường những biểu lộ thể tượng vi nô được đặt dưới sự kiểm soát của các chuỗi tăng hoạt của gen mã hóa cho chuỗi tăng của các globulin miễn dịch trên thể nhiễm sắc 14. Như vậy những biến đổi di truyền tế bào của các ung thư như bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính cho phép đoán trước sự đáp ứng đối với điều trị và là đặc hiệu cho các typ tế bào nhất định. Trên các bệnh nhân tái phát sau khi đã khỏi hoàn toàn nhờ hóa trị liệu, biến đổi di truyền tế bào nguyên thủy lại xuất hiện nhưng có thể phối hợp với những chuyên đoạn thêm vào. Trong các u nang lympho người ta đã nhận biết được các ung thư hai chia bằng quan sát sự sắp xếp lại các gen của chúng mã hóa cho globulin miễn

dịch. Hai ung thư di truyền, neurofibroma và trichoepithelioma, có những trường hợp biểu hiện gồm hai loại enzym làm nghĩ đến có thể cùng một nguồn gốc da tế bào. Những trường hợp ngoại lệ cho phép nghĩ rằng các thuyết đột biến soma trong sinh ung thư không có giá trị đối với tất cả các u.

## CÁC CHẤT HÓA HỌC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ CHUNG CÁC UNG THƯ

### THUỐC SƠC VỚI TẾ BÀO

Tùy xạ trị liệu và phẫu thuật cho phép thu hẹp lại khối u trên một số bộ phận của cơ thể có thể tiếp cận được bằng cắt bỏ hoặc bằng liều cao tia xạ. Các kỹ thuật đó không thể dùng được để tiêu diệt các tế bào ung thư đã lan rộng hoặc đã vào tuần hoàn, mà đó lại là trường hợp hay gặp nhất ở các bệnh nhân ung thư, yếu tố khởi động trong việc phát triển điều trị ung thư bằng đường toàn thể có thể vì với sự thành công của các kháng sinh trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn và các thuốc chống ký sinh trùng trong chửa sót rết. Sự phát triển của các thuốc chống ung thư đã bắt đầu với việc nhận xét một cách ngẫu nhiên hoạt tính tiêu lympho của khí mủ tự dùng trong hai chiến tranh thế giới vừa qua. Mùa tự nitro, một thuốc chống gián phản là một dẫn chất của khí mủ tự và được dùng trong điều trị u lympho vào những năm 40. Là vì tất cả các bệnh nhân điều trị kết quả đều bị tái phát nên sự thành công ban đầu đạt được trong điều trị bệnh Hodgkin và các u lympho bằng thuốc đó lại dẫn đến một sự thất vọng to lớn và hoài nghi đối với khả năng chữa bệnh thực sự bằng hóa chất đối với ung thư. Về sau một hy vọng mới lại chôn nô với việc quan sát thấy hiệu quả của một chất chống chuyển hóa, methotrexate sử dụng thành công lúc đầu đối với bệnh bạch cầu thể cấp của trẻ em, về sau đối với ung thư rau. Trong ví dụ sau người ta thấy bệnh thuyên giảm một cách bền vững. Trong những năm 50, người ta thừa nhận sự cần thiết của một liệu pháp được tiêu chuẩn hóa trong việc phát triển các thuốc chống ung thư. Từ đó, đã sản xuất được nhiều thuốc tổng hợp và các chất lấy từ việc lên men hoặc từ các thảo mộc, có một hoạt tính chống ung thư đối với các u của loài gặm nhấm. Cũng đã phân biệt được các hợp chất một cách hợp lý và thử nghiệm. Sáu loại chất chống ung thư hiện có hoặc dưới dạng đã được đưa ra thị trường hoặc mới trong khuôn khổ nghiên cứu lâm sàng = các chất alkyl hóa, chống

chuyển hóa, alkaloid thảo mộc, kháng sinh chống ung thư, chất nội tiết và thuốc sinh học các loại. Các chất nói trên được tập hợp cùng với độc tính của chúng, sớm hoặc muộn trong các bảng 79 - I

và 79 - II. Trong các bảng này có thể tham khảo theo chi tiết về cơ chế tác dụng của chúng cũng như về đặc lý.

**Bảng 78- 1. Những chất chống ung thư, có ở thị trường và những hormone chính (những tác dụng bất buộc phải hạn chế liều, được gạch ở dưới)**

THUỐC	DỘC TÍNH CẤP	DỘC TÍNH MUỘN *
Actinomycin (cosmegen)	Buồn nôn và nôn, ỉ chảy, phản ứng tại chỗ và viêm tĩnh mạch ở chỗ tiêm, phản ứng phản vệ	Viem mieng, loét mien, say nay, rung toc, viem nang, phan ung da trong vung truoc kia da chay tia.
Aminoglutethimid (orimeten )	Buồn ngủ, buồn nôn, chóng mặt	Thieu nang tuyet giap (hiếm), ict chie tuy, soi, ha thuyet ap, nam hoa.
Asparaginase (kidrolasa)	Buồn nôn và nôn; Sốt; rét run, nhức đầu, tăng mẫn cảm, sốc phản vệ, đau bụng, tăng đường huyết có thể dẫn đến hôn mê.	Hội chứng trầm cảm hoặc tăng tinh kích thích hệ thần kinh trung ương, viêm tụy tạng cấp xuất huyết, rối loạn đông máu, huyết khối, tổn thương thận và gan.
Bleomycin (Bleomycin R - Bellon)	Buồn nôn và nôn - Sốt, sốc phản vệ và các phản ứng dị ứng	Viem phoi va xu phoi; Viem mieng, rung toc, hội chứng Raynaud.
Busulfan (Misulban)	Buồn nôn và nôn Di là lỏng (hiếm)	Suy nay. Thâm nhiễm phổi và xo - tăng nhiễm sắc tố. Rung tóc - vú to nam giới - vô sinh trứng. Tô tinh trùng - bệnh bạch cầu - Lệch lạc thể nhiễm sắc. Dục thể thủy tinh. Hội chứng Addison.
Carmustine (BCNU)	Buồn nôn và nôn. Viêm tĩnh mạch nội tiêm.	Giảm hạch cầu, nếu cầu chậm, đôi khi kéo dài. Xu phổi (đôi khi không hồi phục) Dộc với thận muộn ; Vú to nam giới; Dộc với gan có thể hồi phục.
Chlorambucil (chloraminophen)	Buồn nôn ít với liều lượng thấp	Suy nay, thâm nhiễm phổi và xo - Bệnh bạch cầu - Áo giác; dộc với gan.
Cisplatin (cis - platiyl cisplatin Lilly)	Buồn nôn và nôn. Phản ứng phản vệ, sốt, tan máu, suy thận. Hội chứng Raynaud.	Dộc với thận - Suy tủy. Dộc với tai, tan máu. Hạ magie máu; bệnh thần kinh ngoại biên - Hạ calci máu; Hạ kali máu - Sa sút trí tuệ.
Cyclophosphamide (Endoxan)	Buồn nôn và nôn. Tăng mẫn cảm typ I (typ phản vệ), đau cháy ở mặt khi tiêm tĩnh mạch	Suy nay, rung tóc - viêm băng quang chảy máu - Vô sinh (đôi khi tạm thời) Thâm nhiễm phổi và giảm natri máu; Bệnh bạch cầu, ung thư băng quang.
Cytarabine (Aracytin)	Buồn nôn và nôn Di là lỏng - sốc phản vệ	Suy nay - Viêm kết mạc Dộc với gan; Phổi và bệnh não với liều cao
Dacarbazine (Déticen)	Buồn nôn và nôn; ỉ chảy; sốc phản vệ. Đau khi tiêm; Hội chứng giả cảm	Suy nay, rung tóc, suy thận, hoại tử gan; đỏ da mặt; di cảm; nhạy cảm với ánh sáng.

Dauorubicin (cérubécin)	<i>Buồn nôn và nôn; náu khắcết</i> (không do hóng chua), phản ứng tại chỗ mạnh, có thể hoại tử trong trường hợp thoát huyết quản, ỉa lỏng, biến đổi diện tâm đồ nhất thời, loạn nhịp thất phan ứng kiêu phán v.v.	<i>Suy thận, độc với tim (có thể hồi phục được nhưng đôi khi giảm do tiềm hàng tuần) rụng tóc, viêm miệng, chảy máu, sốt, rát rurrences, viêm kết mạc.</i>
Estramustin - Estracyt (phosphat natri)	<i>Buồn nôn và nôn. Dị ứng chảy.</i>	<i>Vô to nam giới nhẹ, tai biến mạch máu - suy tụy (không thường xuyên) khó thở. Thâm nhiễm phổi và xo - Bệnh bạch cầu.</i>
Étoposid (VO 16)	<i>Buồn nôn và nôn. Ỉa lỏng - Sốt.</i>	<i>Suy thận. Rụng tóc, Bệnh thâm kinh ngoại biên. Phản ứng dị ứng. Độc với gan.</i>
Flouxuridin	<i>Buồn nôn và nôn. Ỉa lỏng.</i>	<i>Loét miệng và da dày ruột suy thận. Rụng tóc - viêm da.</i>
Fluourouracil (Éfridix - Fluouracil)	<i>Buồn nôn và nôn. Ỉa lỏng, phản ứng tăng mẩn cảm</i>	<i>Loét miệng và da dày ruột , suy thận. Rối loạn thần kinh thường là tiêu chảy - Rụng tóc.</i>
Hydroxuryré (hydréa)	<i>Buồn nôn và nôn- Phản ứng dị ứng với chất màu tartrazin</i>	<i>Suy thận . Viêm miệng . Dái khở, rụng tóc . Ít khi có rối loạn thần kinh.</i>
Lomustin (Bélustin)	<i>Buồn nôn và nôn</i>	<i>Hỗn bạch cầu và tiểu cầu muộn (4 đến 6 tuần) tăng transaminaza tạm thời, phản ứng thần kinh - xo phổi</i>
Méchlorethamsin	<i>Buồn nôn và nôn Viêm tĩnh mạch và phản ứng tại nơi tiêm</i>	<i>Suy thận, Rụng tóc, ỉa lỏng, loét miệng, thâm nhiễm phổi và xo - Bệnh bạch cầu.</i>
Meiphalan (Alkeran)	<i>Buồn nôn mức độ vừa - phản ứng tăng mẩn cảm.</i>	<i>Suy thận (chủ yếu dùng tiểu cầu), thâm nhiễm phổi và xo - Bệnh bạch cầu.</i>
Mercaptopurin	<i>Buồn nôn và nôn. Ỉa lỏng.</i>	<i>Suy thận - ỉ mật - hiếm hoi là hoại tử gan. Loét miệng và ruột: Viêm tuy. Allopurinol có thể làm tăng độc tính chung.</i>
Methotrexat (édéotrexat Méthotrexat)	<i>Buồn nôn và nôn, ỉa lỏng - sốt - sốc phản vệ.</i>	<i>(Có thể, gây thủng). Suy thận Độc với gan bao gồm xo gan, hoại tử gan cấp. Độc với thận thâm nhiễm phổi và xo. Loáng xương, Rát rurrences, sốt, rụng tóc, mất sức tố, vô sinh, rối loạn kinh nguyệt. Bệnh não, phản ứng kiêu phán v.v với liều cao.</i>
Mystomyclin (Amélycia)	<i>Buồn nôn và nôn. Phản ứng tại chỗ, khi có thoát huyết mạch, sốt, hội chứng thận hư. Tan máu</i>	<i>Suy thận (tích luỹ), viêm miệng, rụng tóc, Xo phổi. Độc với gan. Độc với thận.</i>
Molotan	<i>Buồn nôn và nôn. Ỉa lỏng</i>	<i>Hội chứng sốt cao, Ban. Rối loạn thị giác. Suy thượng thận. Tồn thương não với tiêu cao kéo dài. Dái ra máu - Viêm bàng quang xuất huyết - Albumin niệu - Tăng huyết áp, tụ huyết áp từ thể đứng.</i>
		<i>Độc thể thủy tinh.</i>

Plicamycin (Mitramycin)	Buồn nôn và nôn. Dị ứng - sốt	Trạng thái mất huyết, mày tím. (Giảm tiêu cầu) rối loạn động máu, Độc với gan, Hạ kali ci máu và hạ Kali máu. Viêm miếng. Độc với thận.
Procarbazine (Natulan).	Buồn nôn và nôn. Hội chứng trầm cảm hắc TKTU rụu.	Suy nhĩ, viêm miếng, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm phổi. Bệnh bạch cầu.
Streptozocin	Buồn nôn và nôn. Dau tại chỗ, rét run và sốt.	Độc với thận. Hạ đường huyết - Tăng đường huyết - Độc với gan - tiêu chảy - Suy tủy (ít gặp), sốt - tăng bạch cầu ái toan.
Tamoxifen (Nolvadex )	Buồn nôn và nôn. Cảm giác nóng - Dau xương và đau ư	Xuất huyết, rong kinh, ban da, tăng calci máu, giảm tiểu cầu, phù ngoại biên, Hội chứng trầm cảm, khó chịu trong người, nhức đầu, giảm thị lực, tổn thương giác mạc, bệnh võng mạc
Thioguanin	Buồn nôn và nôn không thường xuyên	Suy nhĩ. Độc gan - Viêm miếng
Thiotepa (thiotospa)	Buồn nôn và nôn. Dau ở chỗ tiêm	Suy nhĩ. Rối loạn kinh nguyệt. Rối loạn sinh tình trùng - Thâm nhiễm phổi và xô - Bệnh bạch cầu
Vinblastin (velbe)	Buồn nôn và nôn. Phản ứng tại chỗ. Viêm tĩnh mạch nếu có thoát huyết	Suy nhĩ - Rụng tóc. Viêm miếng; mất phản xạ gần xương. Dau xương ức; Dau cơ; Liệt ruột, tăng tiết hormone chống lợi niệu ADH.
Vincristin (oncovin)	Phản ứng tại chỗ tiêm khi có thoát huyết	Bệnh thần kinh ngoại biên; rụng tóc; suy tủy nhẹ, táo bón, tắc ruột do liệt, bài xuất ADH không hợp lý, tổn thương gan, đau hàm.

\* Các phản ứng da (đôi khi nặng) tăng sắc tố và độc với mắt xuất hiện trên thực tế với mọi thuốc chống ung thư không hormone. Trích The medical Letter (Feb - 15 - 1985)

Bảng 7B - 2. Những chất đang trong giai đoạn thử nghiệm

THUỐC	DỘC CẤP TỈNH	DỘC TỈNH MUÔN
Amsacrin	Buồn nôn và nôn. Īa chảy. Dau hoặc viêm tĩnh mạch nơi tiêm	Suy tủy - Độc với gan - Cơ giật - Viêm miếng - Rung thắt - Rụng tóc.
Azacitidin	Buồn nôn và nôn īa chảy - Sốt	Giảm bạch cầu (có khi kéo dài) - Giảm tiểu cầu - Độc với gan - Dau cơ - Suy nhược - Suy tủy - có thể độc với tim.
Bisantron	Buồn nôn và nôn. Hạ huyết áp. Hội chứng giả cảm. Sốt.	Giảm bạch cầu - giảm tiểu cầu
Desoxycoformycin	Viêm tĩnh mạch	Độc với thận
Flutamide	Buồn nôn	Vô to nam giới - Liệt dương
Hexamethylmelanin	Buồn nôn và nôn	Suy tủy - Hội chứng trầm cảm. Bệnh thần kinh ngoại biên - Āo giác nhín
Hosfamid	Buồn nôn và nôn	Suy tủy - Viêm bàng quang xuất huyết - Rụng tóc - Vô sinh (đôi khi tạm thời)

Interferon	Sốt - Rét run - Đau cơ - Suy nhược. Hạ huyết áp	Suy tủy - Chán ăn - Độc với thận - Độc với gan
Leuprolid	Tăng đau xương. Cảm giác nóng	Lhyth dương - Vũ to nam giới
Mitobronitol	Rối loạn dạ dày ruột	Suy tủy - Rụng tóc
Mitotactol	Buồn nôn vừa phải	Suy tủy
Mitoxantron	Sắc tố lục ở nước tiểu và cung mạc - Buồn nôn	Suy tủy - Độc với tim - Rụng tóc - Bạc tóc.
Tegafur	Buồn nôn và nôn độc thần kinh trung ương, chóng mặt, buồn ngủ	Viêm miệng - Suy tủy - Rụng tóc - Viêm da.
Temiposid	Buồn nôn và nôn - Di lỏng - Viêm tĩnh mạch triều chung phản vệ	Suy tủy - Rụng tóc - Bệnh thần kinh ngoại biên.
Vindesin	Phản ứng tại chỗ khi có thoát huyết - Sốt, buồn nôn và nôn - ỉa lỏng.	Suy tủy - Rụng tóc - Bệnh thần kinh ngoại biên - Đau xương ức.

Trích từ *The Medical Letter* (Feb - 15 - 1985)

### SỰ XUẤT HIỆN CỦA KHÁNG THUỐC

Giới hạn của phẫu thuật ung thư liên quan tới giới hạn cắt bỏ các tổ chức lành. Kháng radium liệu pháp của ung thư có liên quan tới liệu pháp dùng được của các tổ chức lành xung quanh. Trong lúc độc tính với các tổ chức lành đã hạn chế việc sử dụng các thuốc chống ung thư với liều cao, việc kháng thường xuyên với một thuốc chống ung thư là một thuốc tính vốn có của tế bào ung thư. Có thể coi hiệu tượng kháng này như là nhất thời hoặc vĩnh viễn. Kháng nhất thời có thể giải thích được bằng tính bất lực của thuốc để tiêu diệt tế bào ung thư vì chúng không ở vào đúng pha của chu trình, hoặc trong các vị trí được lý (ví dụ hệ thần kinh trung ương hoặc tinh hoàn) ở đó các thuốc không thể vào được với liều dù hoặc ở giữa khối nút được tưới máu vì thế phản ứng tính của thuốc không tối được. Kháng vĩnh viễn liên quan tới các phương tiện thông qua đó có thể làm hư hỏng một cơ chế cơ bản hoạt hóa, bắt buộc, vận chuyển thuốc hoặc sửa chữa các tổn thương do tác nhân gây nên. Người ta đã dùng có kết quả các phương pháp chống lại sức kháng tạm thời với thuốc, đặc biệt bằng cách chặn các nút kích thước nhỏ tăng trưởng nhanh bằng cách đưa thuốc vào trong chính diện được lý (như ví dụ đưa methotrexate theo đường vào trong và đối với bệnh bạch cầu) hoặc bằng cách giảm khối u bằng phẫu thuật hoặc radium liệu pháp nhằm tạo thuận cho tác động của thuốc đối với tùng tế bào qua việc thu hẹp đến mức tối đa các tần tích của

ung thư, ví dụ như trong ung thư buồng trứng dùng thủ thuật cắt mạc nối và loại bỏ toàn bộ khối u cũng làm tăng khả năng đáp ứng với hóa trị liệu.

Động học tế bào không giải thích được mối liên hệ ngược giữa khả năng điều trị khối và số lượng tế bào vì người ta đã chứng minh là trong các ung thư loại gồm nhám, sức đề kháng tăng một cách đáng kể khi số lượng tế bào đi từ  $10^3$  đến  $10^5$ . Đối với các kích thước ung thư này, động học của chu trình tế bào vẫn hằng định. Cũng đã chứng minh được rằng, qua các công trình nghiên cứu làm sàng phổi hợp, hóa trị liệu chỉ có hiệu quả hơn một ít trong các giai đoạn sớm so với các giai đoạn tiến triển lâu hơn mặc dù động học tế bào thuận lợi trong tình trạng vi di căn.

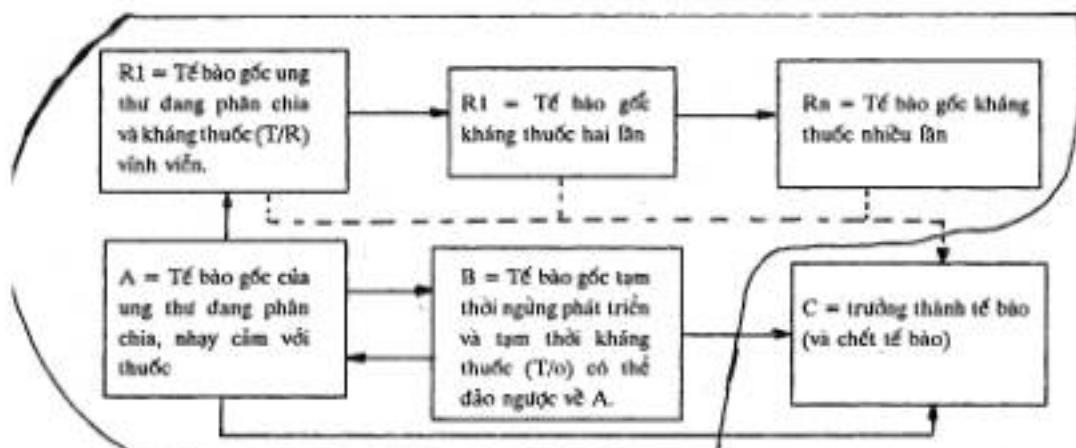
Năm 1979, Goldie và Coldman đưa ra giả thuyết rằng sự phát triển kháng vĩnh viễn đối với thuốc chống ung thư xuất hiện theo một cơ chế giống như trong kháng của các vi khuẩn đối với thực khuẩn thể và tương ứng với một tác động động di truyền tự phát. Các tác giả đề xuất một mô hình trong đó, việc kháng thuốc vừa có liên quan với tỷ lệ đột biến vừa có liên quan với số lượng tế bào. Có nhiều quan hệ đối với mô hình này. Trước hết, do mối liên quan chặt chẽ với số lượng tế bào bất kỳ. Tỷ lệ đột biến thể nào, khả năng khôi bệnh giảm nhanh chóng với các tăng tiến nhỏ như 6 lần tăng đối của u hoặc gia tăng 2 lần số lượng tế bào. Nếu tỷ lệ đột biến lớn hoặc bằng  $10^4$ , khả năng xuất hiện một dòng kháng đơn hoặc kép trong một quần thể dưới

10<sub>6</sub> tế bào (là mức thông thường của một ung thư có thể phát hiện được trên lâm sàng) trở lên chắc chắn. Những điều kiện này cho phép nghĩ rằng sự thất bại của các thuốc trong việc điều trị nhiều bệnh nhân là do sự có mặt của nhiều dòng tế bào có sức đề kháng vĩnh viễn. Tuy nhiên nếu tỷ lệ đột biến ở khoảng 10<sub>6</sub>, số lượng tuyệt đối các dòng tế bào

kháng thuốc trong khối u phải đủ thấp để không tổn hại đến sự đáp ứng ban đầu với điều trị. Những trường hợp khối u vẫn là có thể thật nhưng các dòng tế bào kháng thuốc có thể mọc lại và tham gia vào việc tái phát trong lúc ung thư vẫn chịu tác dụng của hóa trị liệu (hình 79 - 2).

Hình 79 - 2. Những khoảng khác nhau và tuần hoàn giữa các khoang ở bên trong một khối u.

Các khoang tế bào gốc của ung thư:



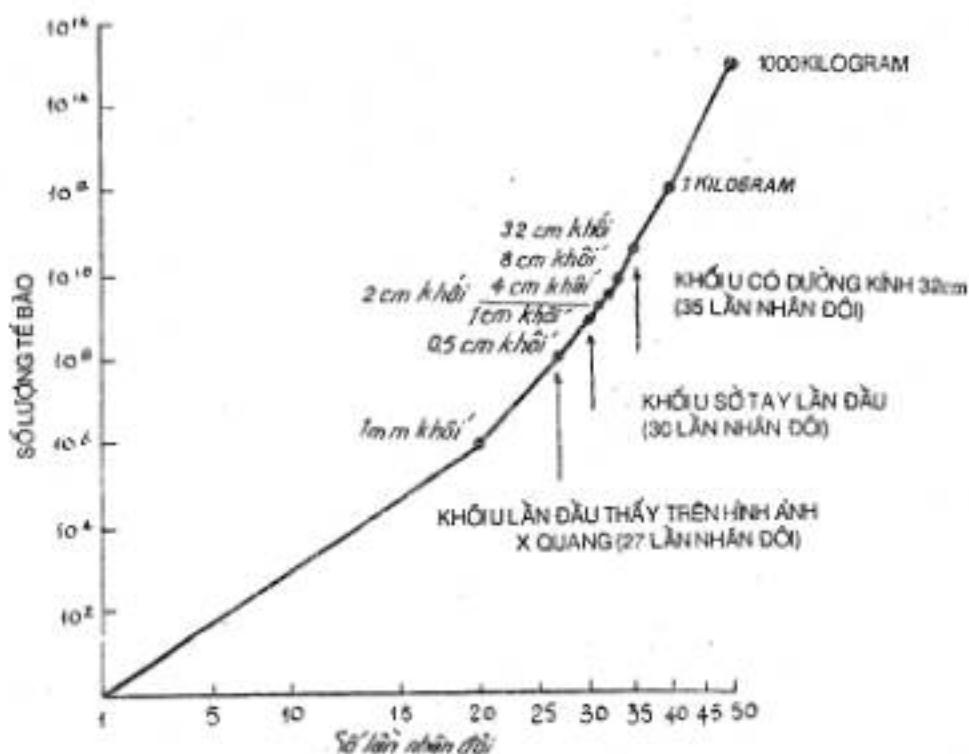
- \* Các kiểu hiện kháng thuốc có thể vào ra khỏi một pha nghĩ nhưng vẫn là các tế bào T/R.

Điều nói trên phù hợp với các nhận xét lâm sàng thấy trong một số trường hợp, các ung thư lúc đầu đáp ứng với hóa trị liệu và sau to dần trong lúc hóa trị liệu vẫn được tiếp tục. Sau đó tỷ lệ đột biến là một hiện tượng cũng gấp đôi với các ví khuẩn và có lẽ ở tế bào ung thư không ổn định về mặt di truyền. Có thể điều này khác nhau đối với các ung thư cùng một typ và cùng giai đoạn như được chứng minh qua tỷ lệ đáp ứng và khởi bệnh khác nhau ở những bệnh nhân mang các ung thư ở cùng giai đoạn và thuộc cùng typ tổ chức học.

Vẫn dễ cơ bản còn lại sự không đáp ứng với hóa trị liệu của các ung thư nguồn gốc phủ tang so với đáp ứng của các ung thư trẻ em và đáp ứng của hệ máu, trong typ ung thư phủ tang, không ghi nhận được một đáp ứng nào, với hóa trị liệu cả. Thoạt tiên, điều này có vẻ màu thuận với giả thuyết của Goldie - Coldman, nhưng trên thực tế có nhiều cách giải thích hiện tượng này. Trước hết các ung thư

này có thể kháng tự nhiên với thuốc do được tiếp xúc thường xuyên với tổ chức lành ở xung quanh. Chúng có thể có các cơ chế chống độc phát triển để bảo vệ chúng đối với các độc tố tự nhiên, xuất phát từ những độc tố này mà nhiều thuốc đã được tạo thành. Thứ hai là vì tỷ lệ đột biến của các ung thư phát triển xuất phát từ những tổ chức đó có thể cao hơn nhờ chất sinh ung thư tiềm tàng như các chất từ khói thuốc lá và các chất hóa học khác. Thứ ba, ý kiến theo đó các ung thư 1 cm đã phải qua 30 lần nhân đôi trước khi đạt 10<sup>9</sup> tế bào (xem hình 79 - 3) dựa vào giả thuyết về một sự phát triển theo hám số mũ hiện tượng hiếm đối với các u động vật và người.

Hao hụt tế bào đạt 90% trong một số ung thư phủ tang người, đòi hỏi một số lượng lớn là 1200 lần nhân đôi để đạt mức 10<sup>9</sup> tế bào. Nếu xác suất một đột biến liên quan tới số lượng chu trình phân chia tế bào thì những ung thư như vậy có thể, vào lúc



Hình 79 - 3. Sơ đồ biểu hiện chu trình sống của một ung thư ở người. Số lượng các tế bào có mặt ở cơ thể vật chủ được ghi ở nung độ, số lần nhân đôi của quần thể tế bào ở hoành độ. Các hiện tượng lâm sàng thể hiện bằng thể tích của ung thư ghi thành chấm trên đường cong - Phần lớn các ung thư đã đạt ít nhất 2 phần 3 độ tăng trưởng (32 lần nhân đôi) vào thời điểm chẩn đoán có đường kính 1 cm.

chẩn đoán, gồm chủ yếu các dòng tế bào kháng thuốc và không đáp ứng với các tác nhân hóa trị liệu dù loại. Điều này phù hợp với các dữ kiện lâm sàng về các thời gian nhân đôi của ung thư người rất, kháng với hóa trị liệu (như ung thư đại tràng) thời gian nhân đôi vào khoảng 2 năm.

Ý nghĩa ứng dụng trong lâm sàng của giả thuyết của Goldie - Coldman rất sâu sắc. Trước hết đó là các giải thích hợp lý duy nhất về hiệu quả của tổ hợp hóa trị liệu và mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa số lượng các tế bào với khả năng chữa bệnh. Thứ nữa, giả thuyết này dẫn đến việc đánh giá thấp sự cẩn thiết của điều trị sớm bằng thuốc trong bệnh sùy tự nhiên của ung thư. Cuối cùng giả thuyết khiến người ta tin rằng thời hạn điều trị ngắn từ vài tuần đến một tháng có thể thay đổi nhiều khả năng chữa khỏi ung thư bằng thuốc. Người ta đã chứng minh hiệu quả này trong một cuộc thử điều trị bằng hóa chất trên lâm sàng phối hợp trong ung thư vú. Hồi

tri liệu, nếu để chậm hơn một tháng cho những kết quả âm tính. Điều này cũng giải thích sự thất bại, lớn hơn người ta tưởng của hóa trị liệu phối hợp vì trong phần lớn các trường hợp tổng số các ví dụ là vào khoảng  $10^9$  tế bào.

Người ta cũng đã nêu lên nhiều cơ chế đặc hiệu kháng thuốc vẫn viễn đối với các hóa chất hiện có, phần lớn thuốc nguồn gốc di truyền như được chứng minh trong các thí nghiệm chuyên gem, nếu trong bảng 79 - 3. Hai trong số các cơ chế đó cần được bình luận. Người ta đã thấy ở các loài gặm nhấm và ở người, xuất hiện sự kháng gây rối loạn phức tạp, sự kháng rất nhiều thuốc chống ung thư khác nhau trong lúc không có tiếp xúc nào trước đó với các thuốc này cả. Qua một giai đoạn duy nhất, kháng gây rối loạn gây nên kháng chéo với phần lớn các sản phẩm thông dụng và tốt nhất túc là các dẫn xuất từ thảo mộc, vi khuẩn. Kháng thuốc hay kèm xuất hiện một glucoprotein béo mờ, có kích thước 170.000

daltons và số lượng thuốc. Cũng đã chứng minh được rằng một diện lớn các thuốc kê cả các thuốc không có một tính chất chống ung thư nào, làm tăng hiệu quả đặc tính của một số thuốc trong các thí nghiệm khác nhau (bảng 79 - 4) Các thuốc đối kháng calci, ức chế calmodulin, kháng sinh polyen, giống triparanol, các thuốc chống loạn nhịp tim, hình như đều tác động, ít nhất là một phần, bằng

cách tăng tích lũy thuốc chống ung thư trong các tế bào u kháng thuốc. Trong phạm vi kháng gây rối loạn phổi hợp với giảm tích lũy thuốc chống ung thư, các tác nhân có thể làm tăng nồng độ thuốc trong tế bào là những đối tượng tốt nhất để tiến hành thử thuốc, nhằm mục đích loại bỏ hiện tượng kháng tiền phát mặc phải hoặc cheo thường gặp trên các bệnh nhân tái phát.

Bảng 79 - 3. Cơ chế kháng các thuốc đặc tế bào

Cơ chế chung	Thuốc	Rối loạn đặc hiệu
Giảm vận chuyển	Méthotrexat Mephalan Mechlorethamine Cytarabin Cytarabin 5-Azacitidin 5 Fluoro -uracil 6- Mercaptopurin 6- thioguanin Methotrexat doxorubicin 6- Mercaptopurin 6- thioguanin Cytarabin Alkylant	Giảm gắn thụ thể chất vận chuyển Giảm vị trí nối các nucleosid ở màng Giảm hoạt động của desoxyytidin - Kinaza Giảm hoạt động của uridin - cytidin - Kinaza Giảm hoạt động của uridin - Kinaza - Giảm acid orotic phosphoribosyltransferaza, Giảm uridinphosphorlaza. Giảm hoạt động của HPRT Thiếu polyglutamation Giảm flavin reductaza hoặc P450 Tăng phosphataza kiềm ở màng tăng hoạt động của cisplatin desaminaza Tăng hoạt động metallo thionein hoặc glutation nội tế bào Tăng hiệu quả cắt bóc tổ chức bệnh vi/hoặc buộc thắt đoạn cắt bóc. Tăng số lượng sao chép gien metallotionein Tăng số lượng sao chép gien aspartat transcarbamylaza. Tăng số lượng sao chép Gen thymidylate synthetaza Tăng số lượng sao chép gen adenosin - desaminaza?
Hỗn tinh sửa chữa ADN	Alkylant Cisplatin Doxorubicin Cadmium	Tăng hiệu quả cắt bóc tổ chức bệnh vi/hoặc buộc thắt đoạn cắt bóc. Tăng số lượng sao chép gien metallotionein
Phát triển gen, tăng protein dịch	Acid N - Pro phonacetyl- L - aspartic acid Methotrexat Pentostatin	Tăng số lượng sao chép gien aspartat transcarbamylaza. Tăng số lượng sao chép Gen thymidylate synthetaza Tăng số lượng sao chép gen adenosin - desaminaza?

Hư tổn dịch	Methotrexat Vincristin 5-fluorouracil Hydroxyurea Steroid	Hư tổn DHFR Hư tổn tubuline Hư tổn thymidylat sumthétaza. Hư tổn ribonucleotid reductaza. Hư tổn phức hợp receptor steroid gần ADN
Hư tổn nhóm nucleotid	Cytarabin 5-Fluorouracil	Tăng các khoang CTP và d CTP nội tế bào
Dưỡng hồi phục	Methotrexat 5-Fluorouracil	Tăng hồi phục purin
Kháng thuốc	Doxorubicin Alkaloid của vinca	Tăng hoạt động của thymidin - Kinaza
gây rối loạn	Dactinomycin D Các chất tự nhiên khác	Tăng tích lũy thuốc do tăng luồng chảy lệ thuốc vào nồng lượng Danh dấu glycoprotein màng đặc hiệu?

Bảng 78.4. Điều biến kháng thuốc

Thuốc	Thuốc chống ung thư* bị hư hại	Cơ chế có thể giải thích
Các đài kháng calc:		Tăng tích lũy do đồ đòn nghẽn
Verapamil	VCR - DNR	
Nifedipin	ADR	
Nitredendipin		
Caroverin		
Úc chế calmodulin		Như trên
Presyliamin	VCR - DNR	
Trifluoperazin	ADR	
Clomipramin		
Amphotericin	ADR, ACT-D	Hư tổn trong thành phần lipid các màng huyết tương dẫn đến tăng tích lũy
Tween 80	BCNU	
Perhexilin maleat	ADR	
Tương đồng của triparanol		Tăng tích lũy thuốc
Tamoxifen	ADR	
Thuốc chống loạn nhịp		Tăng tích lũy thuốc
Quinidin	ADR - VCR	
Chống tăng huyết áp		Tăng tích lũy thuốc
Reserpin	ADR	
Thuốc tiêu dịch		Bá hoạt thuốc,
Buthionin	L-PAM, PLAT.	chuyển hóa các gốc tự do,
sufotoximin	ADR	bảo vệ/sửa chữa ADN,

\* Ví dụ: VCR - vincristin; DNR - doxorubicin; ADR - adriamycin; L-PAM - melphalan; PLAT - cisplatin; BCNU - 1,3 bis (2 chloroethyl) 1-nitrosourea; ACT-D-actinomycin-D.

Cuối cùng người ta cũng chứng minh được rằng sự khuyếch đại gen kết hợp với kháng thuốc. Tính mèn dẻo của vốn gen của người thể hiện kết quả của phản đối sao chép nếu có bị trực trắc hoặc bị châm lại và nó có thể do các tác nhân có khả năng làm tổng hợp ADN châm lại ví dụ như các kiềm như alkylant hoặc chiếu tia. Như vậy, các tác nhân hóa trị liệu có hiệu quả giới hạn và/hoặc tia xạ có thể cảm ứng một số để kháng với thuốc như methotrexate, chưa hề được tiếp xúc lần nào với thuốc, một yếu tố có thể làm thay đổi quy trình điều trị các ung thư đó. Việc kháng vĩnh viễn và đặc hiệu là một hiện tượng tự phát có thể được nghiên cứu và ngay tạo đây là giả thuyết nghiên cứu của thế hệ mới các thăm dò làm sáng đối với điều trị ung thư nhẫn mạnh hóa trị liệu sớm, trong một số trường hợp mờ mịt cả phẫu thuật (ung thư vú và tai mũi họng) nhằm xác định xem ung thư có nhạy cảm tự nhiên không. Những cuộc điều tra làm sáng mởi cũng bao gồm cả điều trị hóa chất phối hợp ngắn hơn nhưng mạnh hơn để tăng hiệu quả chữa bệnh và giảm sự tiếp xúc của các tế bào ung thư sống sót với các tác nhân hóa trị liệu có thể làm tăng tỷ lệ đội biến.

#### CÁC TÁC NHÂN GÂY BIỆT HÓA

Càng ngày người ta càng có bằng chứng công nhận rằng trong một số trường hợp, các ung thư như bệnh bạch cầu chẳng hạn được xem như một sự ngừng phát triển. Đã chứng minh được rằng một số thuốc như hexamethylbisacetamide hợp chất phân cực như các dẫn chất retinoid và các chất như interferon có thể gây biệt hóa các tế bào bệnh bạch cầu *in vitro*. Trong một số công trình đã công bố người ta chứng minh là acid 13 -Cis retinoic có thể gây biệt hóa các bệnh bạch cầu cấp thể tuy ở người. Hai thuốc, dimethylformamide và hexamethylbisacetamide đã được hoàn chỉnh chỉ vì có đặc tính gây biệt hóa các tế bào và không phải vì đặc tính đối với tế bào của chúng, ngày nay được coi như thuốc quy trình của một số nghiên cứu làm sáng.

#### ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT

Các ung thư như tuyến tiền liệt, nội mạc tử cung hoặc của tổ chức lympho có thể đáp ứng với các biến đổi hormone với thụ thể đã được nghiên cứu kỹ các hormone gắn vào các thụ thể bào tuồng và nhau và thay đổi hình thái của bản thân protein thụ thể, tác động qua lại với ADN và có trách nhiệm trong việc phát khởi ARN thông tin đặc hiệu và

tổng hợp các protein. Sau tác động qua lại đó, nồng độ thụ thể trong bào tuồng được khôi phục lại và chu trình có thể tái lập. Các corticosteroid thường thaben là steroid duy nhất trong các hormon steroid là vì chúng có thể có một tác dụng chống ung thư nào đó trong các tổ chức mà bình thường ra không được coi là cơ quan nội tiết như trong bệnh bạch cầu lympho bào cấp chẳng hạn các thụ thể đối với corticosteroid đã được phân lập trong cytosol của các tế bào bệnh bạch cầu điều này giải thích, cùng với các tác động khác không đặc hiệu của những thuốc đó, tác dụng chống ung thư của chúng, người ta cũng biết có các thụ thể đối với progesteron và androgen nữa. Mặc dù đã chứng minh trong các ung thư tuyến tiền liệt và nội mạc tử cung, có các protein gắn đối với các hormon của chúng, song việc nghiên cứu kỹ nhất đã được tiến hành với ung thư vú và mối liên quan giữa lứa tuổi và số lượng các protein gắn và sự đáp ứng với hormon tri liệu mặc dù các hormon riêng nó đã có tác dụng rõ ràng nhưng người ta có xu hướng càng ngày càng gia tăng phối hợp với các phương thức điều trị khác, hoặc nhằm mục đích đồng bộ hóa, các tế bào ung thư và tăng tính cảm thụ với các thuốc độc tế bào (như trong ung thư vú) hoặc như là những hợp chất không độc với tế bào của các kế hoạch kết hợp điều trị (như trong bệnh bạch cầu, ung thư lympho, ung thư vú và tuyến tiền liệt). Các chủ vận của neuropetid vùng dưới đồi đã được dùng để làm giảm sự điều hòa hormone - Phương pháp ức chế hormon mới này cũng đôi khi được dùng phối hợp với các chất đối kháng hormon. Trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt đã ghi nhận kết quả làm sáng đáng chú ý không độc với tim khi dùng liệu pháp estrogen.

#### ĐIỀU TRỊ SINH HỌC VÀ CHỐNG UNG THƯ

Từ 20 năm gần đây khi người ta nghĩ rằng hệ miễn dịch của vật chủ có thể góp phần vào sự kiểm soát các quá trình ác tính thì vấn đề tiếp cận điều trị bằng miễn dịch đã được nghiên cứu nhiều. Việc sử dụng các thông tin hiện có về luật phức tạp của hệ miễn dịch là một búa hẹn rìu súng sửa phát triển và sử dụng các sinh học rất đặc hiệu vật phẩm như một bộ phận chính hợp trong tiếp cận hệ thống điều trị ung thư - Từ khi xuất hiện các kỹ thuật lai giáng năm 1975, người ta đã có một số lượng rất lớn các kháng thể đơn dòng phản ứng với các kháng nguyên ung thư như ung thư đại tràng, phổi tụy tăng, u hắc tố, bệnh bạch cầu và các u lympho. Các

nghiên cứu lâm sàng tiến triển theo hướng đánh giá vai trò của chúng khi được sử dụng đơn độc, hỗ trợ các kháng thể cố định, hoặc kèm theo các độc tố, tựa như một chất đồng vị phóng xạ nhất là loại phóng ra các phân tử alpha. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã chứng minh việc sử dụng các kháng thể đơn dòng cho phép chữa được các bệnh bạch cầu và u lympho. Các kỹ thuật tái tổ hợp ADN đã cho phép clon hóa các gen đối với các lymphokin mạnh; và một số lớn các chất sinh học trước kia chỉ dùng trong phòng thí nghiệm, ngày nay được áp dụng trong nghiên cứu lâm sàng. Trong các chất đó có thể có yếu tố tăng trưởng tế bào T (Interleukin 2) yếu tố hoại tử của ung thư và interferon. Về phương diện thực nghiệm, các sản phẩm đó hoạt động mạnh hơn khi trong lượng khối u thấp; và như vậy việc sử dụng chúng trong chữa bệnh tiếp sau phẫu thuật, quang tuuvyết liệu pháp hóa trị liệu trở thành một lĩnh vực nghiên cứu quan trọng. Các tác nhân chống ung thư có tác dụng huỷ, miễn dịch nhưng do bệnh nhân có thể phục hồi sự tái hoạt động miễn dịch nên tình phản ứng miễn dịch của chúng có thể nhất thời tăng lên, tạo một thời điểm tối ưu cho biện pháp sinh học. Interleukin 2 tinh chất (IL-2) đã được dùng để phát triển và hoạt hóa một quần thể lympho được gọi là các tế bào tiêu diệt được lymphokin hoạt loạn LAK (lymphokin Activated kill cells) khác các tế bào tiêu diệt tự nhiên do khả năng của chúng có thể diệt các tế bào ung thư bản thân của các vật giam nhẫn và của người, độc lập với tính miễn dịch và di truyền của chúng.

Sự phối hợp Interleukin 2 với các tế bào LAK đã chữa khỏi các u di căn ở loài gặm nhấm thực nghiệm có kiểm soát. Những nghiên cứu điều trị thăm dò dùng liều cao IL-2 tái tổ hợp phối hợp với tế bào LAK đem lại kết quả hai bệnh hoàn toàn hoặc một phần ở những bệnh nhân có các u hắc tố di căn, các ung thư đại tràng, thận và phổi và kết quả này hứa hẹn một hình thức trị liệu sinh học mới trong nghiên cứu bổ sung điều trị giai đoạn đầu các bệnh đó.

Miễn dịch trị liệu tại chỗ không đặc hiệu khi cũng bao gồm và sử dụng các phản ứng tăng mẫn cảm chậm tại chỗ các ung thư da. Mặc dù ít khi được sử dụng song việc tiêm trực khuẩn Calmette - Guerin (BCG) vào trong các cục của những người bệnh ung thư và tái phát hoặc u hắc tố có thể trở thành một phương tiện hữu hiệu kiểm soát tại chỗ ung

thư. Người ta có thể gây một tăng mẫn cảm da bằng cách đắp tại chỗ dinitrochlorobenzene. Việc áp dụng chất này trong các carcinoma dạng biểu bì nồng và các carcinoma tế bào dày cho phép đạt một tỷ lệ khá giống như đối với hóa trị liệu tại chỗ bằng 5 - Fluorouracil. Trên các vật gặm nhấm, đại thực bào đóng một vai trò quan trọng như một tế bào gặm nhẫn cảm trong việc điều biến đáp ứng miễn dịch đối với ung thư kháng nguyên ở loài gặm nhấm các nghiên cứu nhằm kích thích đại thực bào đang được thực hiện với levamisol một loại thuốc chống ký sinh trùng cải thiện chức năng tế bào lympho đã bị suy giảm bằng cách kích thích các đại thực bào. Phối hợp với 5 - fluorouracil, levamisol đã làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm, trong một công trình nghiên cứu bổ sung điều trị ung thư đại tràng.

## ÁNH HƯỞNG CỦA KHỐI U ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG CHỮA KHỐI BỆNH VÀ CÁC MỐI LIÊN QUAN LIỀU LƯỢNG TẮC DUNG

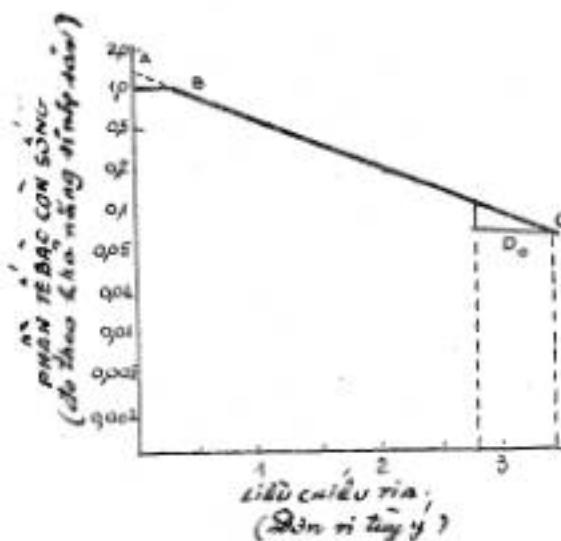
Thông thường người ta do sự tăng trưởng và kích thích của một khối u bằng trị số log - Một ung thư ở người khi được chẩn đoán ví dụ có một kích thước là 1 cm, chửa vào khoảng một tỷ lệ tế bào ung thư, trong lúc, trong một số ung thư khác người ta ước tính khối lượng gây chết là  $10^{12}$ . Khối lượng ung thư là một biến số quan trọng đối với các phương thức điều trị.

### PHẦU THUẬT

Thể tích khối u nguyên thủy tương quan thuận với mức độ xâm lấn tại chỗ và ngược lại, mức độ xâm lấn tại chỗ có một giá trị hàng định tiến đoán khả năng di căn trong phần lớn các ung thư, đặc biệt với đại tràng và vú trong các u hắc tố ác tính. Trong một nhóm phụ nữ chẩn đoán nào đó của mỗi ung thư thể tích khối u có một ảnh hưởng sâu sắc đối với khả năng chữa khỏi chỉ bằng phẫu thuật không thôi.

### LIỀU PHÁP TIA XÃ VÀ LIỀU DẤP ỨNG

Nhằm mục đích ứng dụng trong lâm sàng người ta đã xây dựng một đường cong liều - đáp ứng trong liều pháp trị xạ đối với các ung thư đặc hiệu trong đó việc kiểm soát tại chỗ được ghi bằng dấu chấm tùy theo liều dùng. Đối với một тип đặc hiệu của ung thư, thể tích khối u càng lớn, thì khả năng tiêu



Hình 79-4. Đường cong liều - đáp ứng trong liệu pháp tia xạ (xem bài).

diệt khối u không có tổn thương nặng ở các tổ chức lành chung quanh chắc chắn nhiều liều đáp ứng trong liệu pháp tia xạ được minh họa trong hình 79-4 trong đó bộ phận các tế bào sống sót được tính theo thang logarit tùy theo liều lượng. Độ dốc của phần thuộc đường cong là một điểm chuẩn tham chiếu và thường biểu diễn bằng. Do từ liều trung bình, đó là liều chiếu xạ cần thiết làm xuất hiện một hiện tượng khử hoạt theo đơn vị sinh học quy định. Tế bào càng nhạy cảm với tia, độ dốc càng thẳng. Do bản chất ngẫu nhiên của các lăng động năng lượng này nên một số năng lượng sơ được lồng động tại một tế bào vốn đã bị phá hủy rồi trong khi số năng lượng khác lại biến mất hoàn toàn. Theo luật phân bố của các chất độc thì liều D chỉ diệt có 63% số tế bào mà lê ra phải hủy diệt toàn bộ như vậy liều cần thiết để giảm số lượng tế bào trong một quần thể xuống 37% số tế bào ban đầu phải là D<sub>37</sub>, đó là một chỉ số nhạy cảm với xạ. Đối với phần lớn các tế bào, trị số này ở khoảng giữa 0,80 và 2 Gy (80 đến 200 rads). Sau hai từ liều trung bình, phần tế bào còn sống được là 37 x 37 % tức là 13,7 % và sau 3 liều, là 5,1 x 100. Trên thực tế, đường cong logarit không chính xác là một đường thẳng. Nó phải vượt qua một đoạn lồi ngắn trước khi trở thành đường cong số mũ.

Với một đường cong triết để theo hệ số mũ, D<sub>0</sub> = D<sub>37</sub>. Đoạn lồi trên đường cong, phản ánh các liều lượng mà dưới mức đó tế bào có thể phục hồi được

sau tổn thương do tia xạ gây ra hệ số mũ (D<sub>0</sub>) là liều tối hạn việc phục hồi tổn thương do tia xạ diễn trong hai giờ tiếp theo chiếu xạ việc xác định thời gian hồi phục D<sub>q</sub>, D<sub>37</sub>, và các cơ chế hồi phục có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng trong việc chia liều đặc biệt khi nghiên cứu phối hợp hóa trị liều với liệu pháp tia xạ.

#### NÓA TRỊ LIỆU VÀ LIỀU - ĐÁP ỨNG

Lúc đầu hóa trị liệu chỉ dành chủ yếu cho các ung thư nặng, sau khi phẫu thuật và pháp tia xạ đã thất bại. Phần lớn các hóa trị liệu có thể giảm số lượng tế bào từ 1 đến 3 trị số logs. Khả năng nà chỉ có thể là tạm thời ở bệnh nhân có  $10^{12}$  tế bào ung thư, một phần vì số lượng tương đối lớn tế bào ngoài chu trình tế bào, ít nhạy cảm với thuốc tiêu diệt bằng cách ngăn cản sự tăng trưởng của u hoặc phân chia tế bào. Việc loại trừ hoàn toàn các tế bào ung thư như vậy là không thể làm được đối với các ung thư nặng đã di căn ngoại trừ các ung thư nhạy cảm với hóa chất. Tác dụng tế bào của các chất chống ung thư được chỉ phai bởi các động năng hàng đầu; chúng diệt một tỷ lệ hằng định các tế bào hơn là một số lượng hằng định. Một liệu trình chữa bằng hóa chất có thể tiêu diệt  $10^3$  tế bào ung thư sẽ giảm một khối u từ  $10^{10}$  còn  $10^7$  tế bào hoặc  $10^5$  đến  $10^2$  tế bào. Phần lớn các phương pháp điều trị sử dụng một hóa chất đơn thuần đều có một tiềm năng hạn chế diệt tế bào.

Hậu quả của thuốc tinh này là muôn tiêu diệt một quần thể tế bào ung thư nhạy cảm với hóa chất, phải hoặc tăng liều của một hay nhiều thuốc trong phạm vi có thể dung nạp được, hoặc bắt đầu điều trị khi số lượng tế bào đã thấp cho phép tiêu diệt u với liều劑 dụng được. Tinh chất hủy diệt của các tác nhân hóa trị liệu hoạt động có chọn lọc trên các tế bào ung thư. Những thực nghiệm trên súc vật đã chứng minh có một tác dụng khác nhau rõ rệt giữa các yếu tố hóa học trên tế bào ung thư với tế bào lành. Các tác dụng tương tự cũng đã gặp trên lâm sàng ở đó có những bệnh nhân đạt kết quả cao nếu ung thư nhạy cảm với hóa chất, không đặc tính kéo dài trên tuy xương hoặc bộ máy tiêu hóa.

Có thể chia các tế bào ung thư ra làm ba khoang có một vai trò riêng đối với tác dụng của hóa trị liệu. Trước hết có thành phần các tế bào nhạy cảm với hóa trị liệu là thành phần đang tăng trưởng rất dễ bị hóa chất tiêu hủy, sau đó là một quần thể tế bào tạm thời không phân chia nhưng có khả năng trở lại trạng thái phân chia. Hiểu theo các động học chu trình tế bào, thì các tế bào này ở G1 hoặc G0 và rõ rệt kém nhạy cảm hơn với các tác nhân chống ung thư, đặc hiệu với một pha của chu trình tế bào dù loại kháng này chỉ là tạm thời. Sau hết có một khoang tế bào đã mất vĩnh viễn khả năng tăng sinh nhưng vẫn tham gia vào khối u cho đến các tế bào chết và được hấp thụ. Các đường cong liều - đáp ứng có đối với đặc tính lão hóa của tác dụng điều trị, có một độ đặc cung. Trong một số thử nghiệm trên súc vật, với loại giam nhám thì việc giảm 20% liều có thể dẫn đến giảm 50% tỷ lệ khỏi bệnh. Người ta đã mở rộng quan sát này với các liều lượng thuốc dùng phối hợp. Mất hiệu quả chữa khỏi bệnh của một quá trình phối hợp các thuốc đã được quan sát thấy nếu thay đổi thứ thuốc có hiệu lực nhất trong việc phối hợp nhằm cải thiện dung nạp với đặc tính của các thuốc khác dùng với thuốc đó. Lực lượng liều dựa vào cách cho một lượng thuốc nhất định, thực hiện trong một thời gian nhất định. Là vì phần lớn các thuốc hóa học đều đặc với các tế bào đang phân chia, nên thời khoảng giữa các chu trình điều trị tuy thuộc sự hồi phục lại vốn các tổ chức đổi mới được, đặc biệt đối với tuy xương, như vậy mất khoảng 18 đến 28 ngày ở người. Thời khoảng dài giữa các chu trình, dù thuốc được cho với đầy đủ

liều lượng, làm giảm liều lượng liều và có thể dẫn đến vừa một đợt tiến triển mới của u, vừa sự xuất hiện kháng vĩnh viễn. Sự kiện này đã được chứng minh rõ trong các mô hình thực nghiệm trên súc vật và trên lâm sàng, trong điều trị bệnh bạch cầu thể tủy cấp, bệnh Hodgkin và ung thư phế quản tế bào nhỏ. Là vì hiệu quả phần lớn các kế hoạch điều trị bằng thuốc được báo cáo là dựa trên liều lượng liều cố định nên những thay đổi trong việc sử dụng các chế độ điều trị đặc hiệu trong lâm sàng, vì những lý do thuận lợi, tiếc thay lại là đa số trường hợp chắc đã thu hẹp các tác dụng tốt của phác đồ điều trị đó.

## ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ HOẶC TẠI VÙNG MỘT UNG THƯ

### ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT

Người ta vẫn cho phẫu thuật là cách điều trị đầu tiên của các ung thư ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, có nhiều ung thư có thể mổ được nhưng không lấy đi được toàn bộ và có những ung thư có thể lấy đi được (kiểm soát khối u nguyên phát và các diện hạch) đã có di căn rất nhỏ ở ngoài khối u. Có thể dễ dàng minh họa điểm này dựa trên hai ví dụ là ung thư đại tràng và ung thư vú. Việc xâm lấn hạch trong ung thư vú (giai đoạn II) và trong ung thư đại tràng là những chỉ dấu tiềm năng di căn có nghĩa là trong điều kiện không điều trị bổ sung thì chỉ có một tỷ lệ sống sót thấp sau 5 năm mà thôi. Người ta chưa bao giờ chứng minh được rằng phẫu thuật triệt để hơn trong hai loại ung thư này có thể đem lại kết quả tốt hơn. Trái lại, các kỹ thuật mổ tối thiểu như cắt bỏ khối u kèm theo xạ trị liệu đối với ung thư vú, lại cho những kết quả cũng tốt như cắt bỏ triệt để vú. Phẫu thuật đã trở nên bớt triệt để, tinh phúc tạp của các hình thức tiến hành lại tăng, như phẫu thuật bảo tồn các chi trong trường hợp sarcoma ở chi.

### PHẪU THUẬT BẰNG TIA LASER

Phẫu thuật bằng laser là một biện pháp khác để tiến hành cắt bỏ các tổn thương lành hoặc ác tính. Tác dụng sinh học của phẫu thuật hay dùng hơn với laser CO<sub>2</sub> để được hấp thụ trong toàn thể các cấu trúc sinh học, và có rất ít phản ứng. Khi đã định vị xác, việc rạch có thể rất nhỏ với các tổn thương

tối thiểu ở các tổ chức xung quanh. Phẫu thuật bằng laser là một kỹ thuật chính xác khi được tiến hành dưới kính hiển vi lúc mổ. Các cấu trúc sinh học bị bóc hơi thay vì bị đốt. Các mạch máu và bạch huyết có đường kính tối 0,5mm đều bị bít tắc trong lúc điều trị. Kỹ thuật này giảm đến mức tối thiểu chấn thương, tạo thuận lợi cho quá trình lành sẹo và rút ngắn ngày nằm điều trị tại bệnh viện. Những bất lợi chính là: không thể bắc được các mạch máu lớn và hủy diệt những vùng tổ chức rộng. Phẫu thuật bằng laser với khí carbonic được dùng để điều trị các ung thư vùng đầu và cổ, trong khi phế quản ở đó việc kiểm soát mức độ xâm nhập là cần thiết để tránh khỏi khả năng thông. Kỹ thuật đó hiện nay đang được nghiên cứu trong điều trị các u não. Chưa chứng minh được sự cải thiện tỷ lệ sống thêm nhưng cũng đã thu được kết quả tạm thời cũ giá trị bằng cách tiêu diệt các lỗn thương khi phế quản và thực quản, như một ống soi cùng. Kỹ thuật này cũng có thể được chỉ định dùng nhiều hơn là phẫu thuật lạnh đối với những bệnh nhân có các rối loạn đông máu và trên những bệnh nhân suy yếu nhiều các biến chứng là tổn thương nhiệt nặng trên bệnh nhân và phẫu thuật viên, cũng như các tổn thương mắt do phản chiếu ánh sáng, hai hiện tượng có thể dễ dàng được khắc phục. Các phẫu thuật viên cũng thực hiện những động tác không nhằm mục đích điều trị như kiểm tra một bệnh nhân vừa mới được chẩn đoán chẳng hạn. Đó là trường hợp ví dụ mô thăm bụng trong bệnh Hodgkin hoặc các u lympho khác (xem chương 294) và các can thiệp mục đích chủ yếu đối với ung thư đại tràng và buồng trứng. Các chỉ định phụ thuộc vào việc lựa chọn cách điều trị không bao giờ được đặt ra chỉ do người phẫu thuật mà không có hội chẩn trước với một thầy thuốc nội khoa hoặc với ê kíp nội khoa là vì cuối cùng chính họ phải đảm nhận việc săn sóc và chữa cháy người bệnh.

Những chỉ định đối với một số cách thức phẫu thuật triết để, cắt bỏ rộng như cắt bỏ phần dưới thân người loại bỏ phần trong khung chậu, và phẫu thuật triết để vùng đầu và cổ hiện nay đã giảm bớt vì các phương pháp phối hợp điều trị đã tỏ ra có hiệu quả hơn. Người ta có thể dễ xuất các phương pháp đó cho bệnh nhân có u tiên phát tại chỗ đã tiến triển hoặc các tái phát ung thư tại chỗ, mà không có một

cách chữa cháy nào tại chỗ hoặc toàn thể có thể tiến hành được nếu bệnh nhân đã hiểu cẩn kẽ tầm quan trọng của việc cắt bỏ rộng, nếu việc kiểm tra chưa phát hiện được một di căn xa nào, nếu việc can thiệp là có thể thực hiện được về mặt kỹ thuật, thì nguy cơ tử vong cần được cân nhắc với hy vọng không chế được khối u. Nhưng quyết định đó cần được bàn bạc với từng người bệnh, gia đình họ và thầy thuốc. Tiến bộ mới về phẫu thuật phục hồi trong lĩnh vực tai mũi họng và khung chậu cũng như sự phát triển của tạo hình thích hợp nhất có thể khiến các biện pháp phẫu thuật triết để dễ được chấp nhận hơn.

#### LIỆU PHÁP TIA XÃ

Liệu pháp tia xá là một kiểu điều trị tại chỗ và tại vùng kiểm soát các ung thư khu trú - Đối với một bệnh ác tính, mục đích lý tưởng của liệu pháp tia xá là loại trừ hoàn toàn u và ít có hoặc không có bằng chứng thương tổn giải phẫu và chức năng trong các tổ chức lành nằm trong khối được xé ly. Yếu tố quan trọng trong liệu pháp tia xá có hiệu quả là ở chỗ khác biệt về tính nhạy cảm tia xá của các tế bào bình thường và tế bào ung thư. Sự khác biệt này tuỳ thuộc khả năng hồi phục nội tế bào của tế bào lành và tế bào ung thư và khả năng các cơ quan lành tiếp tục hoạt động tốt nếu chúng chỉ bị tổn thương một phần. Nếu tổ chức chung quanh ung thư có thể chịu đựng được hai lần liều lượng chiếu xá của một u nào đó, thì khối lượng u này là nhạy cảm với tia xá. Mặt khác, một u xâm nhập rộng cả hai phổi và có thể khởi được với một liều 30 Gy (3000 rad) sẽ không thể điều trị có hiệu quả bằng tia xá vì lý do tính nhạy cảm tia xá lớn hơn của mô phổi lành chung quanh. Tuy nhiên, vì các tổ chức lành cũng như các loại ung thư đều có độ nhạy cảm rất thay đổi với tia xá nên một số u đáp ứng với các liều rất thấp tới một vài trăm rad, còn số khác thì không thể chữa khỏi được dù dùng tới 100 Gy (3000 rad). Tính thay đổi độ nhạy cảm khác nhau có thể tồn tại ngay cả trong cùng một тип đặc hiệu ung thư.

**BỘ TRANG BỊ:** Danh từ *tia X* hoặc *tia roentgen* được dùng cho các bức xạ điện tử. Không mang hạt, ion hóa, là sản phẩm do các máy được con người tạo ra, còn các tia gamma phát ra từ các nhân tố

phóng xạ tự nhiên hoặc sản phẩm nhân tạo như radium hoặc cobalt 60 - Các bức xạ này với độ dài sóng rất ngắn có một khả năng xuyên hất súc cao trong các chất có số nguyên tử thấp như nước và các mô nhưng được ngắn lại một cách có hiệu quả trong các chất có số nguyên tử cao như chì - các hiện tượng ion hóa tiếp theo phóng xạ dẫn đến việc sản xuất ra các gốc tự do trong các phân tử nước của vi môi trường tế bào. Các gốc tự do này và các nhóm tổ oxy hóa tác động qua lại với các phân tử ADN và sản xuất ra một số lớn và đủ loại các đứt đoạn và tổn thương ở mức ADN - Bản chất chính xác của các tổn thương gây nên do phóng xạ hiện chưa được biết rõ nhưng một khi đã xảy ra các tổn thương trong các trình tự nucleotid thì rối loạn sao chép hoặc sửa chữa không đúng sẽ dẫn đến cái chết của tế bào. Trước kia có câu để tìm kiếm nhất cho "liệu pháp sâu" hoạt động ở mức 200 hoặc 250 kV, được xếp vào loại có điện áp ở kilô vôn. Nói chung được coi là máy có điện áp cao thế những máy từ 2 đến 10 triệu vôn (MeV), máy điện siêu áp là từ trên MeV trở đi. Radium phát ra các tia gamma có năng lượng khoảng 1 MeV còn các đồng vị phóng xạ của Cobalt 60 (60 Co) được cấu thành nhân tạo, phát ra các tia gam ma có năng lượng ở khoảng 1,4 MeV - Nếu chỉ có một hệ thống một số lượng Cobalt 60 không thôi thì không phải là máy có siêu thế. Độ xuyên mạnh qua tổ chức là đặc tính của năng lượng trung bình và cao, được đạt với chỉ khi nào nguồn gốc phát xạ ở xa bề mặt người bệnh (tốt nhất từ 70 cm đến 1 m). Vì lưu lượng của nguồn phát giảm theo tỷ lệ nghịch với bình phương của khoảng cách từ bệnh nhân nên cần có những đơn vị chứa các số lượng rất lớn Cobalt ( $7.4 \times 10^{13}$  đến  $11.1 \times 10^{13}$  Bq hoặc 2000 đến 3000 Ci để sản xuất các cường độ thích hợp trong những thời gian tiếp xúc dù ngắn và ở một khoảng cách 1 m hay hơn. Những trang bị chứa số lượng ít hơn Cobalt và sử dụng ở một khoảng cách 50 cm không được coi là những thiết bị có năng lượng trung bình vì sự phân bố trong không gian các tia gamma từ các nguồn đó ví như loại có năng lượng thấp. Các máy già tốc điện tử tuyển tĩnh có thể phát ra các bức xạ năng lượng cao mà không cần dùng điện thế cao, và những máy hoạt động trong phạm vi từ 4 đến 10 MeV hiện có sẵn trên thị trường. Một thiết bị tương tự, máy

betatron, làm tăng tốc các điện tử trong một từ trường vòng tròn ở bên trong một ống chân không. Các thiết bị hiện có trên thị trường phát xạ các tia điện tử và các tia X có năng lượng đến mức 18 - 30 MeV.

Những thiết bị có năng lượng trung bình và cao hầu như đã thay thế hoàn toàn các nguồn có năng lượng thấp trị liệu ung thư - nhờ giảm liều ở da và dùng tia xạ siêu áp ít phân tán vào sâu nên có thể dùng các liều lớn hơn chiếu vào cục khối u ở bất cứ chiều sâu nào của cơ thể người. Những máy già tốc tuyển tĩnh thuộc nhóm 4 đến 35 MV và các nguồn Cobalt là những máy phát photon được dùng nhiều nhất hiện nay - Các máy già tốc tuyển tĩnh phát ra các bức xạ với tia nhô hơn nhiều và giới hạn tốt hơn so với các máy dùng Cobalt. Chúng có thể phát ra các điện tử có khả năng xuyên từ 0,25 đến 0,50cm cho mỗi triệu electronvolt năng lượng; các tổ chức lành ở sâu hơn nhô thể được bảo vệ. Độ xuyên thấp của các tia điện tử đã đang được chứng minh là hữu ích trong liệu pháp tia xạ lúc đang phẫu thuật nhằm mục đích tránh chiếu xạ vào các tổ chức lành cách xa cơ quan đích và toàn bộ các tổ chức lành được phẫu thuật viên cách ly lúc mổ. Các hình thức chiếu xạ đặc biệt khác có một khả năng xuyên lớn hơn điện tử và đó là những đặc điểm sinh học hoặc vật lý rất thuận lợi cho việc phát triển cách điều trị ung thư. Có thể kể đến các neutron nhanh các phân tử tích điện như proton hoặc các ion heli và các mesons pion mang điện tích âm. Các phân tử này có sức chuyển năng lượng tuyển sinh (TEL) lớn hơn photon thường và hiệu quả sinh học tương đối (EBR) lớn hơn. Ngày nay người ta đánh giá bằng các thử nghiệm lâm sàng hiệu quả của các neutron nhanh được cung cấp do các máy phát neutron sử dụng trong y học. Những kết quả bước đầu cho thấy có một số lợi điểm đối với các bệnh nhân có ung thư ở đầu và cổ nhưng nhất là có cải thiện nhiều đối với bệnh nhân ung thư tuyến nước họng. Trong các thử nghiệm làm giảm đặc tính đối với các tổ chức lành và cải tiến về kỹ thuật chia liều, người ta gộp cả việc sử dụng xạ liệu pháp trong lúc phẫu thuật các ung thư bụng ở đó ruột lành có thể loại bỏ khỏi trường chiếu xạ - Ở Nhật và ở Mỹ các cuộc thử lâm sàng đã cho thấy các phân số liều lượng lớn hơn nhiều so với các liều vẫn thường dùng được cung cấp vào lúc

phẫu thuật và có thể cải thiện sự kiểm soát tại chỗ các ung thư dạ dày và tụy tăng nhẹ có bằng chứng gì về hiệu quả tăng thời gian sống thêm. Được cung cấp vào lúc phẫu thuật và có thể cải thiện sự kiểm soát tại chỗ các ung thư dạ dày và tụy tăng nhẹ có bằng chứng gì hiệu quả tăng thời gian sống thêm. Các liều lượng bức xạ được biểu thị bằng đơn vị gọi là grays (Gy). Một gray tương ứng với 100 rad hoặc 1 rad tương ứng với 0,01 Gy. Những đơn vị này tương ứng với số lượng năng lượng được hấp thụ tính theo đơn vị thể tích tổ chức tế bào các tác dụng sinh học của bức xạ phụ thuộc thời gian chiếu xạ và liều lượng mỗi lần chiếu. Liều thông thường mỗi lần chiếu là 10 Gy mỗi tuần với 1,5 đến 2,5 Gy mỗi lần chiếu dùng các liều diệt các u bằng các nguồn phát xạ điện áp bình thường thì cần thời gian kéo dài và việc sử dụng kỹ thuật chiếu nhiều lần chủ yếu phụ thuộc yếu tố dung nạp của da - Đây không phải là trường hợp dùng máy phát xạ siêu áp, và người ta đang phát triển và nghiên cứu kỹ thuật dùng liều tia xạ mỗi lần ngắn hơn nhưng cường độ mạnh hơn.

#### CÁC HÓA CHẤT GÂY NHẬY CẨM VỚI TIA XÃ

Khi ung thư lớn lên, người ta đã chứng minh nó chứa một phần quan trọng các tế bào thiếu oxy do cung cấp máu. Là vì trạng thái gốc tự do của oxy phản ứng tác với các sản phẩm ion hóa. Trong các hệ thống ung thư thực nghiệm, kích thích của phần tế bào thiếu oxy được chứng minh là tỷ lệ nghịch với hiệu quả của điều trị tại chỗ. Những nỗ lực nhằm cải thiện khả năng diệt các tế bào thiếu oxy thấy có liên quan đến việc sử dụng các thuốc gây nhạy cảm tế bào thiếu oxy, trong các thuốc này, 2-nitro-imidazol có nhiều triển vọng hơn cả nhờ các thuốc tinh được lý của chúng cho phép phân bố thuốc vào phần trung tâm của khối u mặc dù nội nay ít được tuồi máu. Trong các chất này, metronidazole (flagyl) và một dẫn chất thực nghiệm khác, misosnidazole đã tỏ ra có tác dụng đối trọng các hệ mô hình thực nghiệm trên sóc vật. Những dẫn chất đó tác động bằng cách làm giáng như oxy trong việc cố định tổn thương ADN do tia xạ gây ra. Chúng cải thiện tính nhạy cảm tia xạ của các tế bào thiếu oxy như đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo*. Chúng không gây nhạy cảm các tế bào được cung cấp oxy bình thường và như vậy cải thiện tác

dụng chọn lọc giữa mô ung thư với mô lành. Việc sử dụng các thuốc gây mẫn cảm các tế bào thiếu oxy như vậy đã bị giới hạn trong các thử nghiệm lâm sàng vì lý do độc tính thần kinh của chúng. Các nghiên cứu mới đang quan sát việc dùng liều lượng và cách chia liều lượng khác nhau để tránh tác dụng phụ này và các sản phẩm mới ít ỏi hơn hiện nay đã bắt đầu thử trên lâm sàng.

Có những hợp chất khác không gây nhạy cảm các tế bào thiếu oxy làm tăng tác dụng của trị liệu tia xạ một nhóm gồm các tác nhân có thể làm tiêu kiệt các nhóm thiol. Mọi tế bào đều có các nhóm thiol trong đó có các sulfhydryl không phải protein có tác dụng bảo vệ ADN chống mọi tổn thương do bức xạ gây nên. Các chất như N - ethylmaleimide hoặc một chất ức chế tổng hợp như sulfoximin buthionin nhạy cảm trở nên với tia xạ có thể khiến các tế bào với tia xạ. Một số chất hóa học bảo vệ phòng xạ và về mặt lý thuyết có thể bảo vệ các tổ chức lành chống các ảnh hưởng của trị liệu tia xạ cho đến nay người ta đã tạo ra được một chất bảo vệ phòng xạ duy nhất thuộc nhóm các sulfhydryl-ethiofos. Trên sóc vật, nó bảo vệ cả tổ chức lành lẫn tổ chức ung thư. Các thuốc gây độc tế bào tác động như các thuốc gây nhạy cảm với tia xạ cả đối với tổ chức lành lẫn tổ chức ung thư. Các chất tương tự pyrimidin đặc biệt là bromodeoxyuridin và idouridin làm thành một nhóm chất gây nhạy cảm tia xạ khi chúng được sử dụng với những liều không độc với tế bào. Độ nhạy cảm với tia xạ đạt được khi một pyrimidin halogen thay thế cho thymidin trong ADN tế bào. Việc gây nhạy cảm đòi hỏi phải truyền tĩnh mạch dài ngày vì các chất này chỉ nhập vào trong các u náo, các thí nghiệm lâm sàng sử dụng truyền tĩnh mạch dài ngày đã cho những kết quả hứa hẹn. Trong một số trường hợp, việc sử dụng đồng thời các thuốc chống ung thư với liều độc tế bào và trị liệu tia xạ ví dụ trong ung thư phổi quản tế bào nhỏ hoặc ung thư vú giai đoạn II đã nâng cao được sự kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm. Các tác dụng độc của một số thuốc như doxorubicin, dactinomycin và bleomycin trên tổ chức lành như da, tim và phổi tăng lên khi chúng được cho vào cùng lúc với điều trị bằng tia xạ.

#### TĂNG NHIỆT

Tính nhạy cảm của tế bào với nhiệt độ từ 43° đến 45°c tăng lên với sự có mặt của một pH thấp, một

tình trạng thiếu oxy, một tình trạng kém tươi màu và nuôi dưỡng kém như trong trường hợp của nhiều ung thư và người ta đã thấy các tế bào ung thư nhảy cảm tăng lên với nhiệt độ so với các tế bào lành. Nhiệt độ có xu hướng tiêu diệt các tế bào ở giai đoạn S là giai đoạn bền vững nhất trong chu trình tế bào. Trong các công trình nghiên cứu trên động vật, việc phối hợp đồng thời hoặc kế tiếp nhau nhiệt độ và trị liệu tia xạ dẫn đến kết quả kiểm soát tại chỗ tốt hơn là dùng mỗi thứ riêng biệt và trong một số trường hợp cho phép giảm được liều bức xạ phải dùng. Các dữ kiện thực nghiệm gợi rằng tác dụng chống ung thư của tăng nhiệt độ có thể bao gồm việc ngăn chặn sửa chữa các tổn thương liên quan đến bức xạ. Tuy nhiên có những vấn đề kỹ thuật quan trọng trong việc tạo ra tăng nhiệt trong lâm sàng thực hiện theo ba phương pháp (vi sóng, siêu âm và dòng tần số phát xạ). Các kỹ thuật này liên quan chủ yếu tới sự phân bố nhiệt độ trong các u có kích thước và ở độ sâu khác nhau và đến các kỹ thuật đo nhiệt được sử dụng để đánh giá sự phân bố nhiệt này. Tiềm năng tác dụng tăng nhiệt trong lĩnh vực điều trị là rõ ràng. Tổ chức sử dụng thuốc của liên bang (FDA) đã cho phép sử dụng tăng nhiệt bằng vi sóng phối hợp với photon trị liệu và nhiều cuộc thử lâm sàng qui mô lớn đang được tiến hành - Tăng nhiệt khiến các tế bào nhảy cảm với hóa trị liệu và các cuộc thử lâm sàng sử dụng tăng thân nhiệt toàn thân đang được tiến hành nhằm đánh giá sự phối hợp thuốc - nhiệt độ trị liệu tia xạ với mục đích mở rộng các chỉ định tại chỗ của tăng nhiệt.

#### LIỆU PHÁP QUANG ĐỘNG HỌC

Một phương pháp mới tiếp cận việc điều trị ung thư khu trú tại một số vùng quang động học trị liệu, phối hợp việc tiếp xúc tia sáng trong lĩnh vực nhìn được với các thuốc không độc cho tế bào. Các chất hóa học hấp thụ ánh sáng như các dãy chất hematoporphyrin được giữ lại một cách có chọn lọc trong các tế bào ung thư. Các tế bào ung thư này bị tiêu diệt khi chúng tiếp xúc với một số chiều dài sóng ánh sáng - Người ta đã ghi nhận được những đáp ứng rất tốt trên một số vật kèm nhám và trên người có các tổn thương nồng như các ung thư da hoặc các ung thư trong phế quản, khi các tế bào

tíc dầu được tiếp xúc với hematoporphyrin, sau đó được tiếp xúc thông qua một ống soi với các chiều dài sóng thích hợp của chùm laser. Các thí nghiệm trên động vật gồm nhán có cổ trường ung thư cho thấy tiêu hoán toàn các cổ trường đó khi toàn bộ ổ bụng được tiếp xúc với ánh sáng, cách điều trị này tương đối không độc nhưng giới hạn của nó cũng như đối với điều trị bằng tia phóng xạ là ở chỗ các tế bào ung thư phải được tiếp xúc với ánh sáng. Điều kiện như vậy khó thực hiện với các tế bào lưu hành.

#### LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP BIỂU TRỊ TẠI CHỖ

Việc điều trị bằng tia phóng xạ thay vì thiết bị tinh vi, có ưu điểm là bớt gây tổn thương và thể hiện các chấn thương tốt nhất khi nó đem lại kết quả tương tự. Việc lựa chọn này đôi khi phụ thuộc vào trình độ của ổ kít của một cơ sở nhất định. Ví dụ cách này hay cách khác cho những kết quả như nhau về sự sống thêm trong các ung thư cổ tử cung ở giai đoạn I - Trong các ung thư khu trú ở các thành đối, liệu pháp tia xạ được lựa chọn hơn phẫu thuật vì nó đem lại tỷ lệ khỏi cao hơn và tránh dụng đến các dây thanh đối. Trong các ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn A và B, liệu pháp tia xạ là phương pháp tốt nhất vì đem lại tỷ lệ sống thêm như phẫu thuật nhưng lại có ít nguy cơ gây liệt dương hơn. Đối với phụ nữ có một ung thư vú dưới 4 cm, chiếu tia xạ và vú vùng nách sau khi cắt bỏ u là cách điều trị phối hợp nhất nếu liệu pháp tia xạ có đủ khả năng kỹ thuật cần thiết. Trong các ung thư ở phần dưới trực tràng, liệu pháp tia xạ đối với các tổn thương nhỏ, nông và không loét là tương đối tốt và có thể kiểm soát được khối u. Liệu pháp tia xạ trong các ung thư trực tràng rộng hơn, có thể cải thiện thời gian sống thêm khi dùng phối hợp với phẫu thuật và hóa trị liệu. Trong các ung thư dạng biểu bì ở ổ hậu môn, trị liệu tia xạ và trị liệu hóa chất đã thay thế việc mở cắt bỏ vùng bụng dày chậu và mở thông ruột kết mà vẫn cho tỷ lệ sống thêm như nhau. Tuy vậy, trong một số trường hợp, việc sử dụng một cách máy móc liệu pháp tia xạ như là một biện pháp hỗ trợ cho phẫu thuật cần được loại bỏ. Đối với các ung thư vú, liệu pháp tia xạ, sau khi cắt bỏ vú thành ngực và các vùng hạch theo thường quy không tăng được gì thêm kết quả cho phẫu thuật.

không cải thiện gì hơn sự kiểm soát tại chỗ khiến bệnh tinh tăng một cách rõ rệt tái phát tại chỗ hiếm thấy nếu không có di căn xa và các tái phát khi xuất hiện có thể không chế được bằng liệu pháp tia xạ hoặc liệu pháp hóa học.

Trong các ung thư buồng trứng ở giai đoạn II B (khu trú ở vùng chậu) liệu pháp tia xạ đơn độc cần được loại bỏ khi liệu pháp hóa học thường lại cần thiết người ta cũng chống chỉ định sử dụng phương pháp này để điều trị ban đầu trong các ung thư buồng trứng ở giai đoạn III (lan rộng trong bụng) trừ một số trường hợp hiếm hoi, trị liệu tia xạ thường thường trong các ung thư phế quản tỏ ra vô hiệu, mặc dù nó làm tăng khả năng kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm khi được dùng phối hợp với liệu pháp hóa học có kết quả đối với các ung thư tế bào nhỏ. Đối với các ung thư tinh hoàn, việc sử dụng chiếu xạ thông thường trước hoặc sau phẫu thuật trong các ung thư mạc tử cung có thể không đem lại lợi ích gì thêm so với phẫu thuật đơn thuần.

## ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GIAI ĐOAN SAU

**HÓA TRỊ LIỆU** Các kết quả quan trọng nhất qua thử nghiệm điều trị bằng hóa chất thực hiện trong những năm 1960 và kết thúc vào đầu những năm 1970 là nhằm chứng minh những khả năng chữa khỏi một số ung thư đã tiến triển. Mục đích đầu tiên và chủ yếu của các chương trình hóa trị liệu mạnh cũng giống như đối với phẫu thuật và trị liệu tia xạ trên các khối u khu trú, tức là thanh toán hoàn toàn bệnh về mặt lâm sàng (giảm hoàn toàn)

- Thời gian bệnh nhân không có một dấu hiệu nào của bệnh nhân sau khi đã ngừng mọi điều trị là tiêu biểu cho tầm quan trọng của giảm số lượng các tế bào ung thư. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả điều trị tỏ ra có thể tin cậy được và việc sống thêm được tăng lên song song với tăng tỷ lệ và thời gian giảm hoàn toàn đối với các ung thư di căn khi so sánh trị liệu với nhiều hóa chất và trị liệu với một hóa chất. Các ung thư có thể được xếp tuy theo tác dụng điều trị của hóa trị liệu toàn thân. Bảng 79 - 5 thể hiện các loại ung thư trong đó qui trình thông thường hóa trị liệu có một hoạt tính cao và tương đối có hiệu quả về mặt lâm sàng - Đối khi bệnh nhân có thể khỏi mặc dù khỏi u khá to. Trong phần lớn các trường hợp hiệu quả tối đa đạt được khi phối hợp nhiều thuốc. Trong bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu

cấp trẻ em, u lympho lan tỏa tế bào to, ung thư tinh hoan, người ta có được thời gian lui bệnh quá 15 năm sau khi ngừng điều trị. Nếu nghỉ đến khỏi u phổi chữa những bệnh nhân đó ( $\pm 10^{11}$  tế bào) các kết quả như trên thật đáng lưu ý. Doạn ghi khác của đường cong sống thêm, xuất hiện vào thời điểm khác nhau tùy theo từng loại bệnh. Hai năm lui bệnh hoàn toàn sau khi kết thúc điều trị là đủ để khẳng định khỏi các ung thư tăng trưởng rất nhanh như choriocarcinoma, lympho Burkitt, u lympho lan tỏa tế bào to; 4 năm hoặc hơn nữa là cần thiết trước khi đánh giá kết quả điều trị của bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu cấp trẻ em, ung thư tinh hoan, bệnh bạch cầu cấp trẻ em và các ung thư khác trong nhi khoa, ung thư buồng trứng và ung thư vú của phụ nữ chưa mãn kinh. Hóa trị liệu có tác dụng và phải nhưng cần thiết đối với các ung thư nêu trong bảng 79-6, mặc dù nói chung, việc điều trị hỗ trợ đã thu hút được kết quả tích cực trong các ung thư phế quản tế bào nhỏ và các ung thư ở đầu và cổ điều mà, nếu các kết quả trên là đúng, có thể thay đổi rất đáng kể tiên lượng của bệnh. Các ung thư nêu trong bảng 79 - 7 được coi là kháng với điều trị. Nhưng cá biệt có thể áp dụng điều trị tạm thời cho các bệnh nhân này. Tuy nhiên các công trình sử dụng SPU và levamisole trong điều trị phối hợp đã cho thấy có một tiến bộ có ý nghĩa thống kê về sống thêm 4 năm không tái phát cũng như không di căn đối với các ung thư B2 và C. Người ta đã thấy sự phối hợp trị liệu tia xạ - SPU cải thiện tỷ lệ sống thêm của các bệnh nhân ung thư tuy tăng không rõ được. Các nghiên cứu thử trên lâm sàng với một quy mô lớn hơn đang được tiến hành để xác nhận các kết quả đó. Điều trị sinh học bao gồm interleukin 2 và các tế bào lympho hoạt hóa đã cho phép giảm được một cách có ý nghĩa các di căn đại tràng, thận, phế quản, và u hắc tố ác tính. Việc dùng các kháng thể đơn dòng đặc hiệu đã cho những kết quả tích cực ban đầu với những đáp ứng hiệu quả trên một số bệnh nhân có ung thư tuy tăng, đại trực tràng và các u hắc tố ác tính.

Bảng 78 - 5. Các bệnh chính dùng hóa trị liệu có kết quả đáng kể (nhiều).

Loại ung thư	Thuốc thường dùng	Khả năng khác
Bệnh bạch cầu lympho cấp	Cảm ứng: vincristin + prednison ± asparaginaza ± doxorubicin Dự phòng hệ thần kinh trung ương: Methotrexat Tiêm tủy sống ± trị liệu tia xạ Duy trì: Da hóa trị liệu với methotrexat + Mercaptopurin hoặc kết hợp khác	Dauorubicin, cyclophosphamid cytarabin, thioguanin, vindesin *Téniplid, *mitoxantrone, *étoposid Dự phòng hệ thần kinh trung ương Methotrexat T.M liều cao Duy trì: Doxorubicin và/hoặc asparaginaza phối hợp với methotrexat Mercaptopurin
Bệnh bạch cầu thể tủy cấp	Dauorubicin + cytarabin ± thioguanin	Amasacrin, * azaci tidin, * cytarabin liều cao, * téniplid etorosid, * mitoxantron
Ung thư h്�̄m môn	Fluro - uracil + mitomycin**	
Não **	Methotrexat liều cao phối hợp với acid folic; carmustin hoặc lomustin	Procarbazin, doxorubicin, vincristin.
glioma người lớn	Vincristin + carmustin ± méchioréstamin ± Méthotrexat Mechlorethamin + vincristin + procarbazin + prednisolon (MOPP)	
Medulloblast		
Tủy **		
Ung thư vú **	Tamoxifene, progesterones, cyclophosphamid + methotrexat + flurouracil ± prednison (CMF) hoặc CMFP/cyclo phosphanid + doxorubicin ± fluro uracil (AC - CAF)	Vinceristin, vinblastin, mitomycin, mitolactol, *mitoxantrone téniplid, *estrogen, androgen, prednison, aminoglutéimid.

Chriocarcinoma	Methotrexat ± dactimomycin	Vinblastin, chlorambucil bleomycin, etoposid, ciplatin, 6-mercaptopurine
Rhabdomyosarcom phổi**	Vincristin dactimomycin + cyclophosphamid (VAC) ± doxorubicin	Methotrexat, thiotepla
Sarcom Ewing**	Cyclophosphamid + doxorubicin + vincristin (CAV)	Dactimomycin
Bệnh bạch cầu tể bào lỏng	Interferon* desoxycloformycin*	Chlorambucil
Bệnh Hodgkin	Mehlloretanin + vincristin + procarbazin + prednison (MOPP) Doxorubicin + bleomycin + vinblastin dacarbazine (ABVD) MOPP xen kẽ ABVD.	Lomustin - carmustin etoposid, teniposid
Phổi (u tể bào nhô)	Cyclophosphamid + doxorubicin + vincristin (CAV); Cyclophosphamid, methotrexat lomustine (CMC) Etoposid + ciplatin	Cyclophosphamid+doxorubicin + vincristin +etoposid CAVE)
U lympho tể bào lympho	Cyclophosphamid +	Procarbazin, mechlorethanin
U lympho Burkitt	Cyclophosphamid + vincristin + methotrexat	Carmustin, methotrexat, + ifosfamid
U lympho tể bào to	Prednison +methotrexat leucovorin Doxorubicin+ cyclophosphamid etoposid mehlloretanin vincristin + procarbazin + prednison (pro MACE - MOPP) Methotrexat, doxorubicin + cyclophosphamid vincristin, prednison, bleomycin (MACOP-B) Bleomycin + doxorubicin cyclophosphamid + vincristin + dexamethason + methotrexat, và acid folic (M-BACOD). Bleomycin + doxorubicin + cyclophosphamid + vincristin + prednison + procarbazin (COP BLAM) Cyclophosphamid + vincristin + methotrexat -leucovorin +cytarabin (COMLA)	Bleomycin, chlorambucil lomustin, carmustin cytarabin, etoposid, teniposid amsarcin, asparaginaza methotrexat, cytarabin liều cao ifosfamid*

U nang lympho	Quy trình thăm dò giổng như đối với u lympho lan tỏa tế bào lớn hoặc như với các nang u lympho giai đoạn đầu, trị liệu da hóa chất trong các giai đoạn sau hoặc các giai đoạn trung gian	Cyclophosphamid hoặc chlortambucil hoặc vincristin hoặc prednisone hoặc etoposid (Dùng kết hợp không cho kết quả cao hơn trị liệu một hóa chất) cytarabine - asparaginaza, methotrexate interferon, * kháng thể đơn dòng *. Vinblastin, methotrexat psoralen + chiếu tia cực tím (PUVA) Interferon, * désoxycoformycin*
Bệnh nấm mycosis	Méchloréthamin (dưới dạng thuốc mỡ, da hóa trị liệu như đối với bệnh Hodgkin hoặc các lympho không Hodgkin	Vinblastin, méthotrexat psoralen + chiếu tia cực tím (PUVA) Interferon, * désoxycoformycin*
Buồng trứng	Melphalan (hoặc cyclophosphamid) + cisplatin ± doxorubicin (CP -CAP) Cyclophosphamid + hexaméthylcloramin* + doxorubicin + cisplatin (CHAP) phosphamid.	Hexamethylcloramin* fluorouracil, chloram buccil, thiotaïpa, vincristin, * fosfamid acetat mégestrol Trong phúc mạc fluorouracil, methotrexat melphalan hoặc doxorubicin
Sarcome** phát sinh từ xương	Doxorubicin và/hoặc Méthotrexat liều cao + actinomycic ± bleomycin ± cyclophosphamid ± dacitomycin hỗn hợp	Melphalan hoặc doxorubicitomy, Melphalan, mitomycin - cis - cisplatin.
Sa côn ** (tù mô mềm)	Doxorubicin + cyclophosphamid	Vincristin - méthotrexat ifosfamid*, dacarbazine.
Tinh hoàn	Cisplatin + vinblastin + bleomycin (PVB) ± etoposide với u to Bleomycin + etoposid + cisplatin (BEP)	Vinblastin + actinomycin D + bleomycin + cyclophosphamid + cisplatin (VAB - 6) Etoposid, cyclophosphamid, methotrexat
U Wilms	Dacitinomycin + vincristin trong thể nhẹ về tổ chức hoặc ± doxorubicin nếu có yếu tố tiên lượng xấu.	Plicamycin, actinomycin melphalan, chlorambucil. Doxorubicin, cyclophosphamid.

Chú thích: \* chỉ mới dùng trên thực nghiệm.

\*\* Thuốc có hoạt tính chủ yếu khi kết hợp với cắt bỏ bằng phẫu thuật, liệu pháp tiêm xạ hoặc cả hai (liệu pháp kết hợp nhiều kiểu tiên phác)

Bảng 78 - 8. Các bệnh chính trong đó hóa trị liệu có kết quả trung bình (vừa)

Loại ung thư	Thuốc thường dùng	Khả năng khác
Carcinoma thận thận	Mitotan	Doxorubicin, aminoglycosid, cyclophosphamid, cisplatin
Bàng quang	Cisplatin và/hoặc Doxorubicin ± methotrexat ± vinblastin nhỏ thiotépa hoặc doxorubicin	Mytomycin - fluorouracil -vinblastin, methotrexat. Nhó mitomycin hoặc BCG *
Cô tử cung	Cisplatin + bleomycin ± methotrexat Bleomycin + mitomycin +vincristin ± cisplatin	Vincristin - methotrexat mitomycin - Fluorouracil, Doxorubicin, Vinblastin
Bệnh bạch cầu thể lympho mạn	Chlorambucil ± prednison	Cyclophosphamid, Vincristin.
Bệnh bạch cầu thể tủy mạn		
Giai đoạn ổn định	Busulfan, hydroxyurea	Mitobronitol, * mercaptourin, ptioguanin, melphalan.
Giai đoạn cấp diễn	Daunorubicin + cytarabin +vincristin + prednison ± thioguanin	Amsacrin, *azacitidine* Vincristin.
Nội mạc tử cung	Acetat megestrol hoặc caprost hydroxyprogesterol hoặc mèdroxyprogesterone Doxorubicin ± cyclophosphamid	Fluorouracil, tamoxifen, melphalan.
Dạ dày	Fluorouracil + doxorubicin + mitomycin (FAM)	Cisplatin
Carcinoma Malpighi đầu và cổ	Bleomycin + Cisplatin ± methotrexat, cisplatin + fluoro uracil	Vinblastin, cyclophosphamid, mitomycin, doxorubicin
Carcinoma Tuy	Streptomycin ± fluorouracil	Cyclophosphamid, doxorubicin, descarbazia.
Sarcoma Kaposi	Etoposid hoặc interferon*	
Carcinoma Phế quản	Cyclophosphamid + doxorubicin + cisplatin**	Methotrexat, etoposid Iomestin, fluorouracil, Ifosfamid*
Tế bào nhỏ	Vindesin + cisplatin Vinblastin + cisplatin	Mitomycin + vinblastin Mitomycin + vinblastin + cisplatin Fluorouracil + doxorubicin + Mitomycin (FAM)

U tủy	Melphalan (hoặc cyclo phosphamid) + prednison Melphalan + carmustin + Cyclophosphamid+prednison Dexaméthason + doxorubicin + vincristin	Carmustin, vincristin. iomustin, doxorubicin, interferon*
U nguyên bào thần kinh	Doxorubicin + cyclo phosphamid + cisplatin + téniposid*	Méchioréthamin, daunorubicin,dacarbazine, vinblastin, prednisone, cisplatin, téniposid,* étoposid.
Tuyến tiền liệt	Leuprolid* ± flutamide	Diéthylstilbestrool, estramustine, acetate. Mégestrol, fluorouracil, cyprostérone,* flutamide ± (antiandrogen) méthotrexate; cccisplatin ± cyclophosphamid ± doxorubicin
U nguyên bào võng mạc	Doxorubicin + cyclo phosphamid,	

*Chú thích:* \* Chỉ mới dùng trên thực nghiệm.

\*\* Thuốc có hoạt tính chủ yếu khi kết hợp với cắt bỏ bằng phẫu thuật, liệu pháp xạ trị hoặc cả hai (hoặc liệu pháp tạm thời)

Bảng 78 - 7. Các bệnh trong đó hóa trị hiệu ít tác dụng.

Loại ung thư	Thuốc thường dùng	khả năng khác
Đại trực tràng	Fluorouracil, ** Flouxuridin trong động mạch	Méthotrexate
Thực quản	Cisplatin + vinblastin + bleomycin	5 Fluorouracil Doxorubicin
Gan	Doxorubicin; fluoro uracil ± Méthotrexate	Fluorouracil - Flouxuridine, amsacrine,* fluouracil trong động mạch - vinblastin
U tắc tò	Dacarbazine	Dactinomycin - Carmustine, procarbazine, vinblastin, interferon*
Tuy tạng	Fluorouracil + doxorubicin + mitomycin + chiếu tia xạ **	
Thịa	Không thuốc nào tốt	Vinblastin, iomustin, Interferon*

*Chú thích:* \* Chỉ mới dùng trên thực nghiệm.

\*\* Ứng dụng lâm sàng chỉ cho những bệnh nhân có bệnh khu trú không cắt bỏ được

Xuất xứ: Theo The Medical Letter (Feb - 15 -1985)

## HÓA TRỊ LIỆU TRUYỀN LIÊN TỤC

có hai loại tiến bộ về kỹ thuật làm thuốc tinh trở lại mỗi quan tâm đến các phương pháp cho phép đưa thuốc hóa trị liệu đến những vị trí xâm nhập của ung thư một phía là việc cải thiện các hệ thống tiêm truyền hiện có, phía khác là độ nhạy của các phương pháp do luồng các phản ứng hoạt động của thuốc và các tế bào đích vào trung tâm diện hoạt động sinh học. Trị liệu hóa học đưa thẳng vào nội tạng, có thể cho phép hy vọng sẽ trở thành một mục trong các quy trình điều trị để đưa thuốc với nồng độ cao trong một thời gian dài. Cách tiếp cận này có thể khắc phục được các vấn đề dưới lý học của thuốc thời kỳ bán hủy ngắn và các vấn đề động học tế bào bằng cách để các tế bào ung thư tiếp xúc với những nồng độ cao có hiệu quả trong một thời gian lâu hơn hẳn thời gian của chu trình tế bào. Trong việc tiêm truyền vào gan, người ta có thể có lợi thế dùng các thuốc bị khử hoạt bằng con đường chuyển hóa bởi tế bào gan bình thường nhằm tránh nhiễm độc toàn thân. Hiện nay người ta vẫn chưa thấy được lợi ích rõ rệt của việc truyền tĩnh mạch liên tục các thuốc chống ung thư so sánh với tiêm nhanh hoặc nửa nhanh trừ trường hợp, có lẽ, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục bromodesoxyuridin hoặc iododesoxyuridin phối hợp với trị liệu tia xạ trong chữa các gliom (u thần kinh đêm). Ngày nay người ta nghiên cứu lại kỹ thuật tiêm truyền vào dòng mạch đối với các di căn ung thư đại tràng giới hạn ở gan. Trong lúc các kết quả gợi ý có một số tiến bộ cần cù vào tỷ lệ đáp ứng thì số sống thêm không thay đổi và phần lớn các nghiên cứu không được kiểm tra đầy đủ để có thể kiến nghị cách điều trị này, thay cho cách điều trị toàn thể ngoại trừ một số điều kiện thăm dò. Việc phối hợp 5-fluorodesoxyuridin tiêm truyền với trị liệu tia xạ có lẽ, đối với các tổn thương ở gan, đem lại một số tiến bộ sống thêm - Hiện nay đang thử chuyển lưu trả lại dòng máu không cung cấp tới phần gan bình thường mà tới các di căn gan bằng cách sử dụng các chất u bàng cách sử dụng các chất tạm thời trong hệ mạch máu của u bàng cách tiêm các hạt amiodon sau đó tiêu hủy chúng bằng amyłaza. Còn cần nghiên cứu việc phối hợp tiêm truyền với cắt bỏ các phần di căn gan nhằm tập trung mọi cố gắng vào phần ung thư tối thiểu còn sót lại trị liệu ung thư đường trứng sử dụng các kỹ thuật thẩm phán mang bụng cũng có phần hữu hiệu và dựa trên sự

thanh lọc nhanh chóng nhiều thuốc chống ung thư và sự khuynh tán chậm ở ngoài ổ phúc mạc các phần tử lớn không tan trong nước. Việc áp dụng cũng vẫn còn trong phạm vi thực nghiệm cho các giai đoạn sớm.

Dùng các cách tiêm truyền trong các buồng có thể đưa vào với vách ngăn gần kín bằng silicon và các ống thông tĩnh mạch trung tâm có đường hầm đã làm giảm nguy cơ nhiễm trùng. Trong quá trình tiến hành tiêm truyền, việc thoát ra ngoài huyết quản của một số thuốc ở chỗ chọc kim như đối với adriamycin vẫn còn là một vấn đề tồn tại. Những bom truyền, mang theo người được, đã sản xuất. Bom Infusaid, hoàn toàn được đưa vào, hoạt động nhờ một nguồn năng lượng ở trong với fluorocarbon là một phương tiện có hiệu quả trong việc đánh giá hóa trị liệu đối với một số quan dịch - Các đường tiếp cận đưa vào được và các hệ thống tiêm truyền cho phép có một hình thức mềm dẻo hơn trong quy trình thực nghiệm, tạo một điều kiện thoải mái hơn cho bệnh nhân.

## PHẪU THUẬT VÀ TRỊ LIỆU TIA XÃ SỬ DỤNG NHƯ MỘT PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC UNG THƯ NĂNG

Phẫu thuật và liệu pháp tia xạ mặc dù được coi như là phương pháp điều trị các ung thư mới, khu trú, tiến phát song là một vai trò ngày càng lớn trong điều trị các ung thư đã tiến triển nhằm mục đích hoặc điều trị khỏi hoặc điều trị tạm thời. Các di căn lén náo bè ngoài có vẻ đơn độc nhưng cần được loại bỏ bằng phẫu thuật khi có thể được, nhất là đối với người trẻ vì nếu không dùng cách điều trị này sẽ có khả năng gây chết với tỷ lệ rất cao trong thời gian ngắn và một sự không chế tại chỗ đối với người già có thể thực hiện được về lâu dài - Các di căn phổi của các sarcoma khác nhau có thể được cắt bỏ cả trong trường hợp có các hột nhiều và một tỷ lệ sống thêm dài hơn là điều có thể đạt được. Điều này đã được kiểm nghiệm đặc biệt trên những bệnh nhân trước khi phẫu thuật đã có một thời gian ngắn đối dài. Việc cắt bỏ các di căn phổi là một động tác quan trọng trong trường hợp các ung thư tinh hoán do tính không thuận nhất về mặt tổ chức học của các ung thư này và do khả năng một di căn có thể xuất phát từ sự phát triển một dòng thuốc týp tổ chức học kháng với các thuốc đã dùng. Việc cắt bỏ các ổ di căn gan bè ngoài có vẻ khu trú

của các ung thư đại tràng đã dẫn đến một tỷ lệ sống thêm lâu dài không có tái phát hoặc di căn > 25% bệnh nhân. Các kết quả đó, đi đôi với các dữ kiện mới về hóa sinh của các ổ di căn, khiến phải xét lại thái độ bi quan, phổ biến trước kia đối với các bệnh nhân có tái phát ung thư. Truy nhiên chưa cho thấy được trừ trong ung thư buồng trứng, trong khi bệnh đã lan rộng, rằng phẫu thuật làm nhỏ khối u trước khi dùng hóa trị liệu, đã có hiệu quả như mong muốn. Các kết quả của một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đã cho thấy, trong các ung thư của tinh hoàn tiến triển tại chỗ rằng phẫu thuật thu hẹp không cải thiện gì hơn kết quả cuối cùng của hóa trị liệu. Người ta hay yêu cầu phẫu thuật viên mở tạm thời các bệnh nhân không còn phương thức điều trị nào khác nữa. Các nguy cơ phẫu thuật thường lớn và hy vọng điều trị có kết quả là mong manh về phía ngoại khoa. Tuy nhiên, những lý do đem lại một tình trạng dễ chịu hơn cho người bệnh khả năng có thể trở về nhà trong những tháng cuối cùng của bệnh có thể biện hộ cho sự cần thiết của loại can thiệp này. Vì thế, phẫu thuật tạm thời có thể đặt ra khi có tắc ruột do một ung thư buồng trứng hoặc tụ tạng, xuất huyết tiêu hóa, dẫn lưu nước giải hoặc giảm đau nhổ phẫu thuật thần kinh. Người thầy thuốc điều trị thường có thẩm quyền nhất trong việc quyết định có can thiệp hay không. Đối với ung thư rất nhạy cảm với tia xạ có thể sử dụng liệu pháp chiếu xạ để giải quyết các ổ di căn bị xâm lấn trong các ung thư di căn đã tiến triển lâu để tạo điều kiện cho sự chữa bệnh bằng thuốc như ví dụ đối với một số loại u lympho trong các bệnh đã lan rộng vào lục chẩn đoán, như các bệnh bạch cầu hoặc các ung thư phế quản tế bào nhỏ thì liệu pháp tia xạ dự phòng đối với não và màng não trước khi bị tổn thương đã tỏ ra có hiệu quả để điều trị phối hợp với hóa trị liệu và đã nâng cao tỷ lệ sống thêm được dài hơn không có dấu hiệu của bệnh. Điều trị bằng tia xạ tạm thời đã có nhiều ứng dụng trên các bệnh nhân có di căn. Trong các trường hợp cấp cứu nó có thể đem lại kết quả làm giảm nhanh chén ép trung thất trên, phối hợp với hóa trị liệu hoặc bỏ được tình trạng tắc niệu quản do một ung thư đã kháng với hóa chất của một u lympho hoặc một ung thư tinh hoàn. Nó có thể làm giảm đau ở xương và tránh được gãy xương bằng cách chữa dự phòng các tổn thương của xương chịu sức nặng cơ thể. Trong những trường hợp đó, điều trị

cơ bản thường là hóa trị và khối u được chiếu xạ phải được khu trú ở mức cần thiết để kiểm soát tổn thương gây bệnh. Đối với các tổn thương ở xương làm tiêu xương chịu sức nặng của cơ thể thì điều trị tốt nhất là cố định bằng ngoại khoa dự phòng sau đó chiếu tia xạ, nếu tổn thương vượt quá 2,5 cm đường kính và nhất là khi vỏ xương đã bị tổn thương. - Chiếu xạ vùng não và tuy sống là những ví dụ điều trị tạm thời cần thiết; Áp dụng sớm và đúng quy cách, có thể tránh được các biến chứng thần kinh nguy hiểm làm cho bệnh nhân tàn phế trong những tháng cuối đời.

## ĐIỀU TRỊ DA NGÀNH NGAY TỪ ĐẦU (ĐIỀU TRỊ TẠM THỜI)

Giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong phạm vi cả nước do ung thư phổi tang chỉ có thể thực hiện được sau khi đã đặt một chương trình điều trị toàn thân, tiến hành một cách có hiệu quả trong giai đoạn quanh phẫu thuật ở nhiều bệnh nhân sẽ tái phát nếu chỉ được điều trị ngoại khoa tia xạ không thời - Các phương pháp điều trị nhiều chuyên khoa đã bắt đầu bằng phối hợp phẫu thuật chuẩn và/hoặc trị liệu bằng tia xạ với điều trị toàn thân mới được phát triển và áp dụng không thay đổi về phối hợp. Cách tiếp cận này tuy có hiệu quả trong nhiều trường hợp song không phải là không độc. Việc tiếp cận này không những cải thiện thời gian sống thêm mà còn thay đổi được các phương pháp và các trò ngại của kiểm soát tại chỗ trong một số có ý nghĩa các ung thư. Kết quả là đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân đã có di căn quan sát được có thể khởi với cách điều trị toàn thân trong carcinoma tế bào đệm, hóa trị liệu đã thay thế việc cắt bỏ tử cung; trong bệnh Hodgkin một mình hóa trị liệu đã trở thành cách điều trị tốt nhất ở giai đoạn III hoặc phối hợp với trị liệu tia xạ trong giai đoạn II. Trong nhi khoa, 60% các khối u Wilms với tổ chức học thuận lợi, phẫu thuật và phối hợp hai thuốc đã thay thế phẫu thuật, trị liệu tia xạ và phối hợp ba thuốc (bao gồm doxorubicin) tránh cho trẻ em sự chậm phát triển do trị liệu tia xạ và độc với tim của doxorubicin; Đối với các u lympho lan tỏa tế bào to, người ta đã thấy hóa trị liệu cũng đã tác dụng để thay thế trị liệu tia xạ trong việc chữa bệnh giai đoạn II và một số thuốc giai đoạn I. Trong các ung thư tinh hoàn không có u tinh, hóa trị liệu - có sử dụng các chất đánh dấu sinh học nhạy - đã trở nên cách điều trị ban đầu sau khi cắt bỏ tinh hoàn.

Trong các ung thư phế quản tế bào nhô. Việc sử dụng đồng thời trị liệu hóa học và trị liệu tia xạ đã cho phép thu được kết quả tốt trong việc không chế tại chỗ và kéo dài thời gian sống thêm. Đối với các ung thư chưa có cách điều trị khỏi các di căn quan sát được bằng cách phối hợp này, nhưng đã có tác dụng làm tăng đáng kể với các vi di căn thì việc thay đổi các phương pháp kiểm soát tại chỗ, trong một số trường hợp đã biểu hiện bằng cải thiện tỷ lệ sống thêm. Đối với ung thư vú, với khối u dưới 4 cm, cắt bỏ khối u và sự kiểm soát tại chỗ tương đương. Việc bổ sung hóa trị liệu đã làm tăng thời gian sống thêm và giảm tử vong đối với những bệnh nhân đã có di căn hạch. Về các sarcoma chi, người ta cũng ghi nhận sự tăng thời gian sống thêm bằng cách phối hợp phẫu thuật bảo tồn với điều trị bằng tia xạ đồng thời với hóa trị liệu. Đối với các ung thư trực tràng hậu môn người ta đã đạt được sự kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống thêm tương đương không cần phải mở thông ruột kết bằng cách sử dụng đồng thời xạ trị liệu và hóa trị liệu.

Nhìn yếu tố quan trọng để phát triển quy trình hóa trị liệu sau hoặc quanh phẫu thuật: 1) Xác định các nhóm bệnh nhân mặc dù đã phẫu thuật hoặc chưa bằng tia xạ tối ưu khỏi tái phát, vẫn có một nguy cơ lây tái phát và tử vong (như các loại ung thư vú giai đoạn II, các ung thư đại tràng Duke C); 2) đã có một cách điều trị toàn thân có hiệu quả rõ rệt; 3) So sánh giữa khả năng kết quả tốt của cách điều trị với các nguy cơ trước mắt và lâu dài của hóa trị liệu dự định dùng, với ý thức là có một phần các bệnh nhân điều trị bằng hóa chất sẽ không có tái phát ung thư; 4) và cuối cùng, một quy trình nghiên cứu chặt chẽ. Vì không thể đánh giá đáp ứng với điều trị khi không có khối u có thể đo được trong các nghiên cứu về điều trị phối hợp nên nghiên cứu chỉ có thể được chấp nhận khi thử điều trị có kiểm soát so sánh nhóm điều trị với một nhóm chứng không điều trị hoặc nếu nguy cơ tái phát lớn trong một thời gian ngắn, nhóm chứng không cần thiết. Trong trường hợp sau, các nhân chứng "tổ chức học" tạm thời có thể đủ. Một ví dụ về nghiên cứu cần một nhóm kiểm tra là các u hắc tố ở giai đoạn II (T1 N1 M0). Giới vị trí của khối u, mức độ xâm lấn của u nguyên phát và mức độ lan vào hệ bạch mạch không những chỉ làm tăng thêm nguy cơ mà thời hạn của các tái phát có thể còn kéo dài từ vài tháng đến vài năm.

Vấn đề khó khăn nhất phải giải quyết là đánh giá mức độ hiệu quả của điều trị toàn thân ở các bệnh

nhân đã có di căn trước khi công nhận việc sử dụng trong điều kiện phối hợp. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy có sự khác biệt dưới 10% về khối lượng u ở những bệnh nhân được dùng hóa trị liệu là đã có thể được coi là không có giá trị về mặt sinh học. Hiện nay người ta chỉ công nhận tỷ lệ đáp ứng ít nhất 20% đối với một thuốc duy nhất hoặc một hỗn hợp hóa trị liệu chống phản bào hoặc sinh học hoặc sự phối hợp của hai thứ để chấp nhận vào một quy trình hóa trị liệu sau phẫu thuật. Việc đề xuất một quy trình hóa trị liệu dựa trên những cơ sở chắc chắn hơn nhiều nếu cho thấy mọi bộ phận bệnh nhân có những đáp ứng hoàn toàn chứ không phải một phần, cũng còn một điều trị chưa chắc chắn về một số thuốc. Trong lúc chúng có vẻ không có hiệu quả đối với các ung thư đã tiến triển lâu, chúng lại có vẻ có tiềm năng hiệu quả trên một số ít tế bào có mặt ở giai đoạn sau phẫu thuật ở đó nhiều dòng tế bào kháng lại với thuốc lại có lẽ tồn tại, với số lượng ít hơn, với một độ nhạy cảm khác nhau với thuốc - Thủ tự để kê hóa trị liệu và xạ trị liệu có thay đổi tùy theo các vị trí, xạ trị liệu có thể dùng trước, trong và sau hóa trị liệu. Phương pháp mẫu phối hợp hóa trị liệu và xạ trị liệu. Trước kia là dùng trước tiên xạ trị liệu sau mới là hóa trị liệu. Nhiều thử nghiệm hiện nay đang được tiến hành, nhằm để giá trị của các loại hình phối hợp đã được mô tả ở trên - Yếu tố quan trọng nhất trong cách điều trị này là giới hạn của sự dung nạp của các tổ chức lành đối với xạ trị liệu hơn là các khả năng kiểm soát u và xác định tính chất bổ xung, đồng vận hay ác chế của các loại phối hợp xạ trị liệu - hóa trị liệu. Đã rõ ràng là sử dụng đồng thời hóa trị liệu và xạ trị liệu cho những kết quả tối nhất như ví dụ các u não, các ung thư vú, các sarcoma tổ chức mềm, các ung thư ổ bụng hậu môn, các u trong nhí khoa, các lympho mà các nhận xét đó đều phù hợp với giả thuyết của Goldie Coleman tiên đoán rằng phối hợp hóa trị liệu xạ trị liệu, hoặc dưới dạng xen kẽ hoặc dưới dạng đồng thời có thể làm tăng việc diệt các dòng tế bào kháng trong đa số các ung thư. Mặc dù đặc tính của các kiểu phối hợp đó có vẻ cao hơn, hình như có thể giảm đặc tính đó bằng cách giảm liều hoặc chia nhỏ liều.

## CÁC BIỂN CHỨNG CỦA ĐIỀU TRỊ

Mỗi một tác dụng phụ đều phải đặt trên bàn cân so với lợi ích mong đợi với việc điều trị. Cần thông tin cho bệnh nhân biết các nguy cơ có thể gặp trong việc điều trị hoặc không điều trị - Khi có thể chữa khỏi một bệnh bằng hóa trị liệu ít khi triệu chứng

buồn nôn, nôn, rung tóc tạm thời lại được coi là nặng để phải ngừng thuốc hoặc giảm liều - Nhiều phương pháp điều trị đã gây ung thư ở mức độ khác nhau. Cơ hội để thẩm tra tính xác thực của nguy cơ đó chỉ xuất hiện sau khi đã đạt được trên những bệnh nhân ung thư di căn, mức lùi bệnh hoàn toàn trong thời gian dù theo dõi và cho phép một thời gian quan sát tương đối lâu - người ta biết rằng sự trị liệu có tác dụng gây ung thư nhưng nguy cơ này, khi phương pháp được sử dụng đơn độc, là tương đối thấp ở khối u được chiếu xạ. Tuy nhiên, hình như sự phối hợp hóa trị liệu và xạ trị liệu có thể làm tăng lên nguy cơ gây ung thư thứ hai, ví dụ như bệnh bạch cầu thể tủy cấp hoặc ung thư tại khối chịu tia xạ. Điều này đã được nhận thấy trên các bệnh nhân mắc bệnh Hodgkin đã có thời gian lùi bệnh dài và được điều trị bằng MOPP vừa bằng xạ trị liệu rộng. Trong một công trình đã được thông báo, uốc lượng có khoảng từ 5 đến 10 % bệnh nhân đã được điều trị bằng hai phương pháp phối hợp đó có thể bị bệnh bạch cầu cấp thể tủy bao trong vòng 10 năm sau khi điều trị. Những bệnh nhân sống được lâu sau khi đã được điều trị vì một khối u Wilms thường cũng có những tác dụng thử phát ác tính. Người ta còn nghĩ là việc tiếp xúc lâu với các chất alkylant có thể kèm theo, trên những bệnh nhân có tủy xương bình thường, một loạn sản chậm của tủy và điều này có thể chuyển thành một bệnh bạch cầu tủy bao cấp. Những nguy cơ tiềm năng đó cần được lưu ýとり nhất là tiềm năng đó cần được lưu ýとり nhất là trong các quy trình điều trị bỗ trợ, mặc dù trong nhiều lõi, nguy cơ bị bệnh bạch cầu ở những bệnh nhân điều trị bằng hóa chất vì một ung thư vú được lượng uốc khoảng dưới 0,5 %, kết quả tốt đạt được rõ ràng lớn hơn các nguy cơ.

Thầy thuốc cần biết sử dụng nạp của các tổ chức lành đối với tia xạ cũng như các hậu quả cấp tính và chậm - Các phản ứng cấp tính đối với tia xạ bao gồm trong phần lớn trường hợp các tổ chức có đổi mới tế bào nhanh: da, niêm mạc miệng họng, ruột non, trực tràng, niêm mạc hàng quang và âm đạo, trong hoặc gần cuối đợt trị - chiếu xạ có thể xuất hiện các phản ứng cấp tính (sát cản phản ứng da, buồn nôn và nôn, giảm tế bào toàn bộ) thường là có thể hết. Một số phản ứng khác như viêm phổi do xạ, có thể chỉ xuất hiện nhiều tuần lễ có khi nhiều tháng sau khi điều trị và biến mất. Các hậu quả trên tổ chức đổi mới được nhanh, phụ thuộc vào sự cân bằng giữa sinh sản và chết của tế bào và như vậy chịu ảnh hưởng của thời gian chia cho sự tái lập lại quần thể. Các hậu quả đó cũng phụ

thuộc vào số lượng tế bào bị diệt theo phân số - Vì thế, liều lượng theo phân số là một biến thiên quan trọng - Người thực hiện điều trị bằng tia xạ khi thấy một phản ứng ở các niêm mạc niêm biểu tầng một sự giảm liều theo phân số hoặc ngừng ngắn điều trị, có thể dẫn đến việc giải quyết nhanh chóng vấn đề trong phạm vi các thay đổi đó cho phép sự tái lập các tổ chức lành. Những hậu quả lâu dài của trị liệu tia xạ biểu hiện những giới hạn của liều lượng thường tăng lên với thời gian và thường không hồi phục lại được. Bao gồm hoại tử, xơ hóa, tổ đờ, loét không liền sẹo được và tổn thương các cơ quan đặc hiệu dẫn đến ví dụ việc cắt đứt tay theo độ nhạy cảm của chúng với tia xạ. Nguy cơ biến chứng tăng lên cùng với liều và xuất hiện, khi sử dụng các nguồn năng lượng cao với các phân số thông thường, có liều lượng lớn hơn 15 Gy cung cấp cho hai phổi; 24 Gy cho hai thận; 30 Gy cho gan; 35 Gy cho tim; 40 Gy cho tủy sống, 55 Gy cho ruột; 60 Gy cho não và 75 Gy cho xương. Mặc dù các cơ chế chịu trách nhiệm về độc tính chậm chưa được biết, hình như không phải chúng phụ thuộc đầu tiên vào độ nhanh của tăng sinh tổ chức. Về mặt lâm sàng, hình như hậu quả chậm lẽ thuộc phần lớn vào tổng liều chiếu xạ và liều lượng theo phân số - Các hậu quả cấp tính hay chậm không có thể có quan hệ qua lại nếu chúng không tác động trên cùng một tổ chức lành, bị chiếu xạ vào cùng một thể tích với cùng một phân chia và theo cùng một kỹ thuật. Nếu một trong những thông số điều trị thay đổi có thể có sự phân ly giữa các phản ứng cấp và các phản ứng dự kiến chậm - Không nên dùng các phản ứng cấp tính đó để theo dõi vì có thể gây nhầm lẫn. Có rất nhiều dẫn chứng trong điều trị bằng tia xạ có liều toàn thể tăng, liều theo phân số tăng hoặc giữ hằng định nhưng có thời gian chiếu xạ kéo dài để làm giảm các phản ứng cấp tính, những thay đổi như vậy đã dẫn đến một tỷ lệ không thể chấp nhận được về các biến chứng chậm.

Có hai giả thuyết giải thích các cơ chế xuất hiện tác dụng chậm. Thuyết thứ nhất cho các tác dụng chậm đó là do các tổn thương ở mạch máu của tổ chức liên kết hoặc theo một giả thuyết khác hơi khác, do các tổn thương vào các tế bào nội mô và gây ra các tác dụng chậm. Thuyết thứ hai cho rằng các tác dụng cấp hay chậm, liên quan đến trị liệu bằng tia xạ, hay trị liệu bằng hóa chất đều do sự mất đi của các tổ chức có khả năng tự đổi mới. Các tác dụng cấp tính phụ thuộc vào sự thăng bằng giữa cái chết của tế bào và sự tăng sinh bù trừ, các khoang tăng sinh và các tế bào gốc. Để cho các tác dụng chậm

đó xuất hiện, cần điều kiện các tế bào gốc có một khả năng tăng sinh hạn chế. Sự bù trừ từ vong tế bào cao và liên tiếp có thể làm giảm khả năng đó dẫn đến suy tổ chức có thể xảy ra.

Vô sinh hồi phục hay không hồi phục được có thể gặp ở cả hai giới sau hóa trị liệu hoặc xạ trị liệu - Mọi thuốc chống ung thư có thể cũng gây quái thai. Không bao giờ cho rằng hóa trị liệu hoặc xạ trị liệu bản thân nó là một biện pháp đủ để kiểm soát sinh đẻ - Mọi bệnh nhân ở tuổi còn có thể có con được đều phải được báo trước về nguy cơ của điều trị và hướng dẫn việc tránh thai - Khi có thai trong lúc đang điều trị bằng hóa chất hay tiêm xạ, cần khuyên nạo thai nếu mới có mang dưới ba tháng vì nguy cơ sinh quái thai khá lớn, mặc dù có nhiều công bố cho hay các con có thể bình thường khi mẹ phải chửa bằng thuốc hóa học trong ba tháng đầu của thời kỳ có mang - Khi một người phụ nữ có mang bị ung thư, cố gắng kiêng việc điều trị cho đến khi đẻ, và có thể cho đẻ sớm - Không có nguy cơ ngay khi phải chỉ định dùng hóa trị liệu và ba tháng cuối nhưng những hậu quả lâu dài trên thai chưa được biết rõ hơn là tránh điều trị trừ các trường hợp cấp cứu.

## DINH DƯỠNG VÀ UNG THƯ

Suy kiệt do ung thư, giai đoạn cuối cùng của suy dinh dưỡng thường là biểu hiện rõ nhất của suy sụp cơ thể, trong tiến triển của bệnh. Thông thường, đó là do chán ăn kèm theo rối loạn vị giác hoặc do số mức phổi đối với một vài thức ăn nhất là đối với thịt. Tuy nhiên sự cân ở một số bệnh nhân, vượt quá rất nhiều sự hao hụt về số lượng và chất lượng các calo ăn vào. Thêm vào sự mất đi của tổ chức mỡ và các sự trü protein, có thể thấy trên những bệnh nhân này một tình trạng kháng insulin với một dung nạp bất thường glucose - Đã chứng minh được rằng các u ác tính có thể là nguyên nhân của tăng tạo glycogen ở gan và thận thử phát sau sự khởi động lại hoạt động của chu trình Cori, cũng như việc tiêu thụ quá mức các acid béo như các chất đổi chuyển hóa có thể về mặt lý thuyết, giúp phần làm mất đi rõ rệt năng lượng của các tổ chức bình thường. Tăng ăn uống bằng dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tiêm truyền sử dụng các dung dịch cơ bản là glucose 50 %, hỗn hợp acid amin chủ yếu và vitamin, cung cấp khoảng 3000 calo/24 giờ, giúp cho việc khôi phục lại tình trạng dinh dưỡng của các bệnh nhân có ung thư đã được mổ hoặc dùng hóa chất và/hoặc tiêm xạ - Dinh dưỡng bằng ống thông

vào tĩnh mạch chủ trên có thể được chỉ định trong trường hợp đau khi nuốt hoặc tắc ruột - Khi có thể được, tăng ăn uống bằng được miệng tốt hơn, hiệu quả hơn. Đối với những bệnh nhân đã mất đến 5kg hoặc hơn trong lượng cơ thể, có thể bằng dinh dưỡng bù lại được qua đường tiêm 3 kg trong 24 ngày trung bình, mặc dù vẫn đang điều trị bằng hóa chất hay tiêm xạ đồng thời; không có căn cứ nào để nghĩ rằng việc nuôi dưỡng qua đường tiêm truyền hoàn toàn tạo điều kiện cho ung thư phát triển. Những bệnh nhân mất ứng khôi phục lại được tình tăng mẫn cảm chậm của chúng và điều trị đó cho phép nghĩ rằng mất ứng có thể trong nhiều trường hợp là một rối loạn chuyển hóa miễn dịch. Các nhiễm trùng huyết do đặt ống thông xuất hiện trong 2 % trường hợp - Hỗn mè không keton do tăng áp lực thẩm thấu có thể tránh được bằng cách tăng dần nồng độ glucoza.

## TĂNG ACID URIC MÁU VÀ CÁC HẬU QUẢ KHÁC CỦA TIÊU NHANH TẾ BÀO

Tăng acid uric máu thường gặp ở những người bệnh bạch cầu cấp đối với các u ác tính khác. Mức tăng acid uric trong huyết thanh là do tăng hình thành và phá hủy các tế bào ung thư, giải phóng nucleoprotéin. Hóa trị liệu và xạ trị liệu có thể góp phần vào việc làm tăng acid uric máu và bài tiết chủ động do thận và mức hòa tan là tối đa ở nước tiểu kiềm. Nếu nồng độ vượt quá độ hòa tan, acid uric kết quẩn trong các ống thận làm tắc, dẫn đến giảm lọc cầu thận và có khi đến vỡ niệu. Allopurinol là chế劑 hình thành acid uric từ xanthin và hypoxanthin - Việc cho dự phòng thuốc này trước khi điều trị cho phép tránh bệnh thận do urat ở các bệnh nhân có khối u lớn vì sẽ giải phóng rất nhiều acid uric - Để tránh bệnh thận đó, cần đảm bảo dài nhiều bằng cách tăng dịch kiềm giữ pH niệu dưới 7. Bệnh gan thù phát sau các hiện tượng trên, ít gấp, trừ trong da hồng cầu thực - tăng tạo lactat ở các khối u ít được oxy hóa có thể dẫn đến toan lactic như đã được công bố đối với bệnh bạch cầu và u lympho Burkitt. Toan lactic có thể biến đổi bằng hóa trị liệu đặc để bao đổi với khối u - trong các điều kiện đó, có thể thấy hình thành số lượng lớn deshydrochogenaza lactic. Hóa trị liệu mạnh, đối với các ung thư rất nhạy cảm với hóa chất dẫn đến tiêu tế bào rất nhanh giải phóng phosphat nội tế bào và kali, do đó có thể dẫn đến tăng kali máu, hạ calci máu và ngay cả độc với tim gây tử vong.

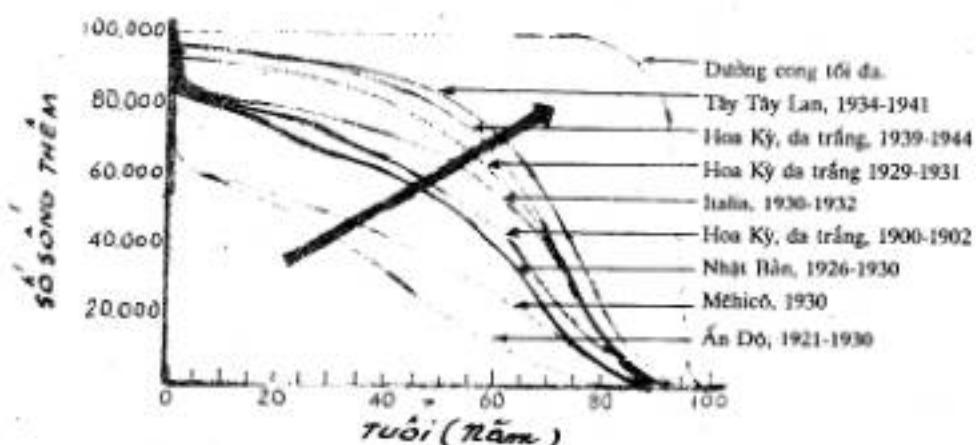
## Mục 6. Lão khoa

### 80. SINH HỌC CỦA SỰ HÓA GIÀ

Hóa già bao giờ cũng là một hiện tượng khiến cho người đặc biệt quan tâm, một phần có lẽ vì cho đến một thời gian gần đây thôi, cũng chỉ có một bộ phận nhỏ dân số đạt được tuổi thọ cao. Ngay như khái

niệm về hưu cũng chưa có cho đến cuối thế kỷ thứ XIX - Tuy nhiên đã có nhiều nhân tố khiến con người ngày càng chú ý hơn đến sự hóa già và những hậu quả xã hội cũng như khoa học, do hiện tượng đó đặt ra - những nhân tố đó có thể dễ hình dung ra khi so sánh các đường cong tuổi thọ ở các nước đang phát triển và các nước công nghiệp (hình 80-1).

Hình 80-1. Thay đổi của các đường cong sống thêm tại các nước khác nhau sự phát triển kinh tế xã hội. Mùi tên chỉ những biến động kèm theo sự phát triển kinh tế của L - Hayflick - N. Engl - J. Med. 295, 1302, 1976)



Các đường cong đó cho thấy tỷ lệ sinh và chết ở trẻ em cao đặc biệt ở các nước đang phát triển, ngược hẳn với các nước công nghiệp, ở đó các tỷ lệ nói trên đều rất thấp - Sự phát triển kinh tế - xã hội đã góp phần cải thiện điều kiện dinh dưỡng nhà ở, giáo dục, vệ sinh cá nhân và tống cộng có lẽ cả việc hạ tỷ lệ sinh đẻ nữa. Tình hình đó làm tăng tuổi thọ trung bình, tăng hy vọng sống lâu sinh. Tuy nhiên sau khi đã đạt được độ trưởng thành, việc nâng cao được thêm tuổi thọ không thấy rõ rệt. Hiện tượng này có thể dễ nhận thấy khi quan sát tuổi cao tối đa đạt được cũng chỉ có đường cong

cắt ngang hoành độ ở điểm gần giống nhau giữa các cư dân có đời sống xã hội kinh tế khác nhau. Chưa có trường hợp sống quá 120 tuổi được xác minh một cách đích thực.

Vì vậy sự biến đổi ghi nhận được trong thời đại hiện nay chưa hẳn là việc năng lực được giới hạn trên của hy vọng sống mà chủ yếu là già tăng được số lượng người - tuy nhiên đổi hay tương đối - đến gần giới hạn đó. Hiện tượng này là kết quả của việc lấp dần cái hổ ngần cách sự hóa già nguyên phát do các quy luật di truyền bất biến chỉ phôi và sự hóa già

thứ phát do nhiều yếu tố cá thể, xã hội và môi trường tác động. Khi có một môi trường lỏng người đạt tới tuổi thọ cao thì sự hóa già sẽ ảnh hưởng đến xã hội. Ở Hoa Kỳ đang có biến động trong phân bố các cư dân do tuổi thọ trung bình cao hơn trước. Trong khoảng 500 thế kỷ tới, có thể đạt được trạng thái cân đối trong đó một phần tư cư dân có tuổi từ 1 đến 9 và một phần tư nữa có tuổi 55 trở lên. Các cơ sở xã hội và y tế phục vụ người có tuổi sẽ bị quá tải nếu không có những biện pháp hữu hiệu để áp ứng nhu cầu của người có tuổi ngày càng đông (hình 81-1).

### SỰ HÓA GIÀ Ở MỨC TẾ BÀO

Nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học về tuổi già nhìn chung có phần chậm hơn so với nghiên cứu về sự hóa già của tế bào có những khó khăn nhất định trong việc phân biệt đâu là hậu quả của sự hóa già và đâu là hậu quả của bệnh tật kèm theo tuổi già.

- Chỉ khi hóa già xảy ra trên diện rộng và giàn dàn nhất, nghĩa là tế bào thì sự hóa già mới có thể nghiên cứu của độc lập với các bệnh kèm theo. Ngay cả ở mức này, những hiểu biết về sự hóa già cũng còn chưa đầy đủ, bởi vậy mới có nhiều giả thuyết khác nhau về sự hóa già. Các công trình nghiên cứu trong lĩnh vực này rất phong phú và phát triển rất mạnh kể từ khi người ta phát hiện thấy tiềm năng sinh sản của các nguyên bào sơ chỉ giới hạn trong khoảng 50 lần nhân đôi, trong những điều kiện tối ưu (hiện tượng Hayflick). Giới hạn này là một thuộc tính nội tại của nguyên bào sơ, không phụ thuộc môi trường sống. Nhìn nhận đây là kết thúc tương đối cố định cũng là một đặc điểm của tiềm năng nhân lên của một số tế bào khác như tế bào cùi tròn của các động mạch. Số lần nhân lên thực tế in - vitro của một nguyên bào sơ tỷ lệ nghịch với tuổi của vật cho và hiện tượng này lại cũng có giả thuyết cho rằng các nghiên cứu trên tế bào có thể phản ánh sự hóa già in - vivo.

- Không những thế, những nguyên bào sơ của vật chủ, khi có hội chứng Werner trong đó khuyết基因 đặc nhất làm tăng tốc độ lão hóa nhanh, đều có một tiềm năng nhân đôi giảm đi so với các tế bào chứng cùng tuổi.

Cân cứ vào những kết quả đạt được qua môi trường cây tế bào, nhiều giả thuyết đã được đưa ra nhằm giải thích sự hóa già là do hao tổn ở lâm vốn gen. Thuyết đột biến của Szilard cho rằng vì các đột biến ADN tích tụ trong các tế bào thán nêm dẫn đến

sự mất hoạt động của các thê nhiễm sắc và cái chết của tế bào. Một số thuyết khác cho sự hóa già là kết quả của những sai lầm tích lũy trong sự tạo thành ARN hoặc cho rằng những sai lầm ngày càng nhiều trong việc tổng hợp các protein, dẫn đến một "sai lầm có tính chất thảm họa" (thuyết này ngày nay đã bị bác bỏ vì thiếu những bằng chứng về những sai lầm như thế trong các tế bào hóa già). Một số đột biến tương tự cũng được nêu lên để giải thích sự gia tăng của hiện tượng tự miễn dịch song song với tuổi tác. Tuy nhiên, hậu quả của những đột biến đó không phải luôn luôn được quan sát thấy. Thực vậy, khả năng sửa chữa lại ADN trong các nguyên bào sơ và tổng số các trình tự trong ADN dư trữ hoặc bổ sung đều có liên quan đến tuổi thọ của một số loài. Cuối cùng, sự tích lũy các gốc tự do xảy ra trong quá trình hóa già (kết quả của độ men giảm hoạt superoxyd dismutase) có thể làm giảm sức chống đỡ với các tổn thương dù ở trong hay ngoài tế bào.

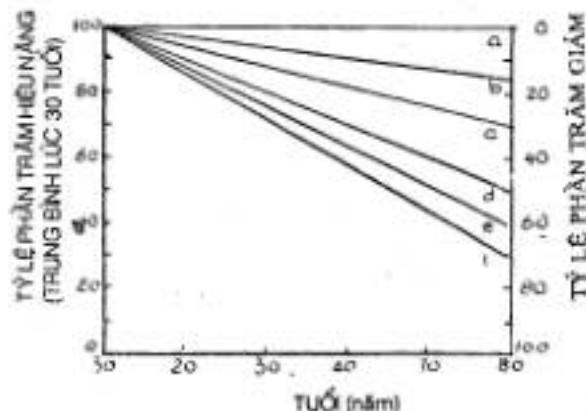
Các giả thuyết liên quan đến sự hóa già "nội tại" chưa được hoàn toàn thừa nhận vì chỉ dựa vào các hiện tượng in - vitro mà các hiện tượng này khác rất xa quá trình lão hóa của toàn bộ cơ thể. Không những thế, các giả thuyết đó không lý giải được những sự khác biệt rất lớn trong khả năng nhân đôi của các loại tế bào khác nhau. Ví dụ nếu lão hóa thể hiện rõ rệt in - vitro đối với các tế bào của ống tiêu hóa hoặc hệ thống tạo máu hình như có khả năng sinh sản trong suốt cuộc đời, trong lúc đó các tế bào khác, đặc biệt tế bào của thận và gan lại sinh sản ở bất cứ tuổi nào sau cắt thận một bên hoặc cắt gan một phần. Đối với những tế bào khác như tế bào của bê thản kính trung ương và các cơ vận, lại không sinh sản nữa khi đã trưởng thành. Tuy nhiên, nếu không tính đến tiềm năng sinh sản phân đôi thì không một tế bào không có tính nào, kể cả các tế bào tạo huyết, lại có thể sống được mãi (ngược lại với các tế bào ung thư). Do vậy có những thay đổi rất lớn về thời gian sinh sản giữa các loại tế bào khác nhau trong cùng một loài và giữa những tế bào giống nhau của các loài khác nhau song sự hóa già của tế bào lại thể hiện một nét phổ quát của các tế bào hình thường. Song, hiện những hiện tượng in - vitro có liên quan gì đến sự hóa già in vivo không? Ngày nay những người ủng hộ nhiệt liệt nhất thuyết lão hóa tế bào nội tại cũng thừa nhận là ít có khả năng lão hóa của cơ thể lại chỉ do mất sản

sinh của một hoặc nhiều quần thể tế bào. Có có lẽ sự hư tổn các chức năng của tế bào già đã làm cho cơ thể suy yếu và dẫn đến cái chết hơn là do giảm thiểu năng sinh sản. Hayflick và các người cộng tác trong các công trình khác đã nêu lên giả thuyết đó khi nhận thấy các nguyên bào sợi mất khả năng tổng hợp và tiêu chất collagen trước khi mất khả năng nhân đôi, vì lẽ đó người ta tập trung sự chú ý vào các quá trình điều hòa chức năng các mô của toàn cơ thể, đặc biệt là hệ thần kinh, nội tiết và miễn dịch.

Có một trường phái tập trung sự chú ý vào vai trò của các mono - amin của hệ thần kinh, nhất là dopamin, norepinephrin và serotonin. Những chất dẫn truyền, thần kinh đó bị hư tổn trong một số bệnh thần kinh kiên quan đến tuổi tác. Bệnh Parkinson chẳng hạn, có liên quan với sự thiếu hụt Mono - amin (ví dụ dopamin ở thê yên) và có thể điều trị một phần bằng L - dopa. Ngoài ra, những thay đổi chuyển hóa của catecholamin xảy ra ở trong não bình thường trong quá trình hóa già và một hội chứng Parkinson có thể phát sinh ở người có tuổi sau khi điều trị bằng phenothiazin. Trên thực tế, các rối loạn gắn dopamin và chuyển hóa catecholamin liên quan với tuổi tác có thể hạ thấp ngưỡng cảm ứng của hội chứng Parkinson bằng các chất đối kháng catecholamin. Các biến đổi này có thể giải thích sự xuất hiện chậm hội chứng Parkinson sau viêm não trong đó sự hóa già làm bộc lộ các tổn thương do virus có từ trước. Trong các trạng thái khác có liên quan với sự hóa già do những thay đổi

về mono - amin của hệ thần kinh, có những rối loạn về nhịp ngày đêm, nhịp giấc ngủ, tình dục và điều hòa thân nhiệt. Ngược lại những thay đổi của hệ tiết cholin của thần kinh trung ương có thể giải thích một số rối loạn về hành vi và hoạt động tâm trí. Hiện tượng các bệnh nhân sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer chứng minh sự mất đi có chọn lọc các neuron tiết cholin của nhân Meynert đã dẫn đến việc thử dùng các chất làm tăng nồng độ catecholamin của hệ thần kinh trung ương (Phosphatidylcholin - lecithin và physostigmin ức chế cholinesteraza).

Những biến đổi trong hoạt động nội tiết theo tuổi có thể liên quan với những thay đổi của các chất dẫn truyền thần kinh. Ví dụ sự hóa già bình thường hay đi đôi với giảm dung nạp glucose và tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường tăng lên với tuổi. Tỷ lệ đường đái cao hơn mức tăng thẩm thấu mà không tăng thể keton ở người già mắc bệnh đái tháo đường có biểu hiện có thể do những rối loạn điều hòa thẩm thấu, giảm tri giác rất hay gặp ở ngày cả người có tuổi bình thường. Suy giáp trạng làm sáng và tiền lâm sàng cũng rất phổ biến. Suy giáp trạng và có lẽ cả tình trạng tăng số người đái tháo đường nữa cũng có thể thủ phát do tăng hội chứng tự - miễn liên quan với tuổi. Mạn kinh cũng là một hiện tượng có liên quan với rối loạn các chức phận nội tiết khi cao tuổi. Chưa thể xác định khi ngừng rung trống chỉ có yếu tố tiêu nang tiền phát của buồng trống tham gia hoặc trái lại còn có vai trò của các biến đổi điều hòa thần kinh nội tiết ở buồng trống liên quan với sự hóa già. Dù cho là nguyên nhân gì,



Hình 89-2. Chức năng sinh lý của người từ 30 đến 80 tuổi, thể hiện bằng phần trăm so với trị số trung bình lúc 30 tuổi (theo N.W. Shock).  
 a/ đường máu lúc đói b/ tốc độ dẫn truyền thần kinh men a/ bão. c/ chỉ số tim lúc nghỉ. d/ dung tích sống lưu lượng máu qua thận. e/ dung tích thở tối đa. g/ gắng sức tối đa. i/ tiêu thụ oxy tối đa.

Những biến đổi nội tiết ở thời kỳ mãn kinh bao gồm giảm tiết estradiol, giảm kiểm soát ngược âm tính sự sinh sản gonadotrophin ở vùng hạ đồi, tăng bù trừ tiết FSH và LH, rối loạn điều hòa thân nhiệt cũng có ảnh hưởng sâu xa đến cả tâm lý lẫn sinh lý. Mặc dù không rầm rộ bằng, những thay đổi nội tiết của nam giới khi đã có tuổi cũng không phải không quan trọng. Những thay đổi này gồm cả trong giảm nồng độ huyết tương trung bình của testosterone (rõ nhất là ở đỉnh cao buổi sáng trong nhịp ngày đêm) lẫn tăng nồng độ huyết tương trung bình của oestrogen thành thử quá trình nữ hóa tuần tiến của dân ông có tuổi tương ứng với giảm sản xuất estrogen ở dân bà.

Hệ miễn dịch cũng có thể hoạt động như người chủ nhịp của quá trình lão hóa. Tuyến ức có thể tích lớn nhất lúc còn trẻ và bắt đầu thoái triều dần sau thời kỳ dậy thì. Nói chung sự phát triển của các tổ chức lympho đạt mức độ tối đa ngay sau. Do đó nên số lượng tế bào lympho giảm và được thay thế bằng tổ chức liên kết. Ngoài ra có giảm chức năng của lympho T và hiện tượng này còn quan trọng hơn là sự giảm sút số lượng tế bào B. Những biến đổi khác của chức năng miễn dịch có liên quan đến tuổi tác là sự giảm thiểu đáp ứng miễn dịch nguyên phát của các tế bào B nhất các đáp ứng cần đến tương tác của tế bào T trong các thay đổi đặc hiệu trong chức năng của tế bàoлим pho có : 1. giảm phản ứng tăng sinh của các chất gây giãn phim như phytohemagglutinin và concanavalin A; 2. giảm khả năng loại trừ lympho B của các tế bào T. 3. giảm hoạt động đặc tế bào của các tế bào T - Những thay đổi này có thể có một vai trò trong một số bệnh của người có tuổi. Ví dụ ung thư và lao gấp nhiều hơn 4 đến 5 lần và tử vong do nhiễm phổi 6 đến 7 lần ở người có tuổi so với người trẻ.

Các biến đổi liên quan đến tuổi của các chất dẫn truyền thần kinh, của chức năng nội tiết và hệ miễn dịch có thể định gấp với nhau. Ví dụ, sản xuất hormone tuyến ức có thể giảm đi với tuổi và sự thay đổi này đến lượt nó lại có thể phải chịu ảnh hưởng của các hiện tượng điều hòa thần kinh nội tiết - Những thay đổi nội tiết khác ví dụ như thay đổi đáp ứng đối với glucocorticoid hoặc những thay đổi chế tiết các hormone đó cũng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch.

Trong các hệ thống điều hòa này có thể có tầm quan trọng đối với sự hàn giả của toàn bộ cơ thể

thì những giảm sút liên quan đến tuổi già lại diễn ra trong hầu hết các hệ thống sinh lý (hình 80-2). Những sút giảm chức năng như vậy ở lâm sàng phản ánh sự sút giảm chức năng ở tüm tế bào. Cần thận trong khi biện luận các kết quả vì nhiều lý: 1) Các kết quả đó chỉ biểu hiện trị giá trung bình qua thống kê; 2) chúng không phản ánh những thay đổi tùy theo cá thể và sự phân tán của các hiệu năng sinh lý convertang lên khi tuổi cao; 3) Chúng được rút ra từ các công trình nghiên cứu dọc cũng cho kết quả tương tự; 4) Các đối tượng được nghiên cứu đều thuộc các nhóm chọn lọc, tự nguyện, có trình độ văn hóa cao và thuộc các tầng lớp xã hội kinh tế khá-Có thể các thay đổi ghi nhận được có phần lạc quan và không phản ánh sự hàn giả chung, tuy nhiên lâm sóc của sự sút giảm nhỏ hơn lâm sóc có phù hợp với các khuyết tật hoặc trạng thái bệnh lý rõ rệt. Vì vậy chính là bệnh tật chứ không phải tuổi tác là mối đe dọa hàng định nội môi ở mọi lứa tuổi mặc dù việc biệt hẫu quả của sự hàn giả tiên phát với hẫu quả thủ phát do bệnh tật vẫn còn là một thử thách một điều khó thực hiện (hình 80-1). Việc phân biệt hậu quả của hàn giả nguyên phát với hậu quả của hàn giả thủ phát lại càng khó hơn nữa do sự gia tăng của tuổi thọ (tỷ lệ tử vong giảm shanh ở người có tuổi nhất là ở tuổi trên 85) đặc biệt do sự giảm sút với tuổi tác của các chức năng có thể để dọa tính tự lực của các cá thể dù không phát hiện được bệnh gì rõ rệt. Do vậy những sự giảm sút liên quan đến tuổi tác có thể là nguồn gốc của một số bệnh ở người có tuổi nhất là khi có stress hoặc bệnh cấp tính. Sự suy giảm xuất hiện đồng thời ở nhiều hệ thống của người có tuổi có thể giải thích cả một đồng thời các biến chứng xảy ra có khi chỉ do một rối loạn bê ngoài có vẻ nhẹ và do sự gia tăng theo luật số mũ tử vong các người rất già (ví dụ quá 90 tuổi, là mốc quá giới hạn có đường cong tuổi thọ thường kết thúc bằng tử vong xuất hiện một cách rất tự nhiên).

#### Bảng 80-1. Lão hóa tiên phát, thứ phát

Ví dụ về những biến đổi do lão hóa tiên phát và những hậu quả có liên quan với bệnh tật tuổi già.

DA

*Biểu hiện lâm sàng:* Vết nhăn - xuất huyết dưới da nhau một chấn thương nhỏ - Đề bị một mảng mô hoại tử, chậm liền sẹo - Da khô ngứa, Rụng tóc -

hắc tóc.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** Teo (nhất là phần dưới da). Giảm độ đàn hồi. Tăng giãn mạch muk - giảm mờ hói và giảm chế tiết của tuyến bã - Giảm nhiễm sắc ở tóc và da - Giảm nhán dài tế bào.

**Các yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác**(bệnh và các yếu tố có liên quan với thời gian, ảnh hưởng của thuốc men): Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời - tiếp xúc hóa chất.

#### MẮT

**Biểu hiện lâm sàng:** Viễn thị - giảm thích nghi thị lực trong bóng tối - Dục thủy tinh thể - glôcôm - Thoái hóa điểm vàng.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** Hút thở độ đàn hồi của thể thủy tinh - Hỗn loạn sinh hóa và sinh lý thủy tinh và võng mạc.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Dái tháo đường - Dục tinh thể? glôcôm? Thoái hóa điểm vàng? Ảnh hưởng của thuốc men (co đồng tử)

#### TAI

**Biểu hiện lâm sàng:** Giảm thích lực (nhất là với tần số cao) - Giảm khả năng phân biệt các âm - Giảm cảm giác về tư thế, giả chông mặt, ngã.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** Giảm chức năng các tế bào lồng của tiền đình. Giảm chức năng tiền đình.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Chấn thương âm thanh - Chóng mặt Ménière. Ngộ độc thuốc "chóng mặt do tư thế, hành tinh".

#### MŨI VÀ MIỆNG

**Biểu hiện lâm sàng:** Giảm vị giác, giảm ngon miệng không miệng.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** Giảm khứu giác - giảm số nhú vị giác - giảm ngưỡng vị giác và tiết nước bọt.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Thiếu hụt kẽm - Bệnh ở dây chằng ở răng, khô miệng do thuốc men. Giảm tiết nước bọt - Mất dần các thói quen giao tiếp trong ăn uống.

#### ỐNG ĐẠ DÀY - RUỘT

**Biểu hiện lâm sàng:** khó nuốt - trào ngược dạ dày thực quản - giảm dịch vị kẽm phát triển vi khuẩn - Táo bón - Rối loạn chuyển hóa thuốc.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** giảm khả năng vận động thực quản và chức phận cơ tròn - Giảm tiết pepsin và trypsin, giảm vận động ruột giảm hoạt độ enzym của gan.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Thoát vị hành. Thiếu máu ác tính - Táo bón thử phát sau chế độ ăn không bê dùng nhiều thuốc nhuận tràng - Dùng nhiều chất làm rối loạn chuyển hóa (nghiên thuốc lá, rượu).

#### HỆ HÓ HẤP

**Biểu hiện lâm sàng:** Giảm dung tích sống VEMS, dung tích thở tối đa.

**Biểu hiện liên quan với tuổi tác:** Giảm độ đàn hồi - giảm cơ hô hấp.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Bệnh phế quản mãn tính tắc nghẽn thử phát do nghiên thuốc lá và ô nhiễm không khí - giảm khả năng thở do thiếu luyện tập.

#### HỆ TIM MẠCH

**Biểu hiện lâm sàng:** giảm dự trữ tim, tăng áp lực mạnh huyết áp và ngất.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** giảm số lượng tế bào cơ tim - Tăng sức cản tam thất trái và động mạch - giảm đáp ứng điều nhịp, giảm độ nhạy có quan nhận cảm áp giải phóng adrenalin ở mạch.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Thiếu máu cục bộ liên quan với vữa xơ động mạch - Rối loạn hoạt động tam thất - Rối loạn nhịp - Bệnh tim do tăng huyết áp - Suy tim.

#### HỆ TIẾT NIỆU-THẬM

**Biểu hiện lâm sàng:** giảm thiểu lọc chu thận tái hấp thụ ống thận. Bệnh tiết niệu,bit tắc và không kim được do hôi lúu. Không kim chế được do stress.

**Biểu hiện liên quan với tuổi tác:** giảm số lượng nephron - Thay đổi chức phận ống thận. Giảm trương lực bàng quang, Giảm thể tích bàng quang - Giảm trương lực cơ tròn - Phì đại tuyến tiền liệt.

**Yếu tố thử phát xuất hiện với tuổi tác:** Xơ thận nguyên gốc tăng huyết áp - Bệnh thận do thuốc (aminogluconsid) chống viêm không steroid- nhiễm khuỷu tết niệu.

#### HỆ MÔI TIẾT CHUYÊN HÓA

**Biểu hiện lâm sàng:** Mạn kinh (triệu chứng vận mạch teo âm hộ) - giảm tình dục nam giới, giảm năng lực và dục vọng, không dung nạp glucose tương đối -

giảm dự trữ giáp trạng.

**Biểu hiện liên quan với tuổi tác:** Giảm năng tuyến sinh dục đột ngột (nữ) hoặc tăng đột châm (nam). Giảm đáp ứng insulin với glucose, giảm nhạy cảm insulin (tăng béo phì) - Giảm đáp ứng giáp trạng.

- **Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác:** Giảm năng tuyến sinh dục sau phẫu thuật (cắt bỏ buồng trứng)
- Giảm năng tuyến sinh dục thứ phát do rượu. Tăng tần suất dài thời đường. Viêm tuyến giáp tự miễn
- Suy giáp trạng - Cushing năng tuyến giáp.

#### HỆ XÓ XƯƠNG KHỚP

**Biểu hiện lâm sàng:** Giảm sức lực - tăng suy cơ dễ bị gãy xương - cứng khớp và viêm.

**Biểu hiện liên quan với tuổi tác:** Giảm số lượng sợi cơ và đường kính của sợi - Giảm chất khoáng ở xương - Giảm tạo xương tăng cứng gần và tổ chức liên kết - Giảm mô sụn.

**Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác:** Teo cơ do ít hoạt động (lối sống tĩnh tại). Suy chức năng sinh dục, giáp trạng, loãng xương thứ phát do chế độ ăn, rượu, thuốc lá và thuốc men. Nhuộm xương thứ phát do thiếu vitamin D (ăn thiếu và thiếu tiếp xúc với mặt trời). Viêm xương khớp do thuốc (fluor) - Viêm xương khớp do chấn thương (khi làm việc hoặc vui chơi).

#### HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

**Biểu hiện lâm sàng:** Giảm thân nhiệt. Tăng phản nhiệt. Mát nước. Hạ huyết áp tư thế già chong mặt, ngồi. Ngã. Động tác chậm chạp. Giảm tiếp thu học tập. Châm điều chỉnh tư thế. Ngã. Rối loạn giấc ngủ.

**Biểu hiện liên quan đến tuổi tác:** Giảm thích nghi với thay đổi nhiệt độ - Giảm cảm giác khát và uống ít - Giảm sự tư thế và điều hòa tự động. Mát nồ ron ở nháy đáy; giảm các chất dẫn truyền tiết cholin và giảm hoạt độ men acetyl transferase - Giảm chức năng hạch đáy - Giảm chức năng tuy sống.

**Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác:** Giảm thân nhiệt thứ phát sau suy giáp trạng. Hôn mê tăng throm thảm và không do tăng thể keton ở người dài thời đường. Mát nước do thuốc men, iu lắn - Hội chứng Parkinson, cảm ứng bệnh Alzheimer - Bệnh Parkinson. Mát điều hòa do thuốc men - Thoái hóa tiểu não do rượu.

#### HỆ MIỄN DỊCH

**Biểu hiện lâm sàng:** Tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn

và ung thư - Hư tổn đáp ứng miễn dịch - Tăng sự kháng thể.

**Biểu hiện liên quan với tuổi tác:** Giảm miễn dịch tế bào (giảm tế bào hỗ trợ) giảm đáp ứng nguyên phát với kháng thể, tự kháng thể.

**Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác:** Suy dinh dưỡng - Bệnh tự miễn (nhiễm độc giáp, viêm giáp trạng, thiếu máu ác tính)

#### TÓM TẮT VÀ TRIỀU VỌNG

Sự hóa già tác động đến mọi tế bào trừ các tế bào chuyên sang ác tính. Các hiện tượng liên quan đến hóa già có thể để dàng phát hiện bởi bằng cách nghiên cứu sinh sản tế bào in vitro. Những đổi thay trong chức năng tế bào ở mức tinh vi hơn, có liên quan trực tiếp hơn với sự hóa già của toàn bộ cơ thể. Những thay đổi như vậy chắc là tăng lên trong các hệ điều hòa chuyển hóa và các chức phân của toàn cơ thể như hệ thần kinh, nội tiết và miễn dịch. Hiện tượng hóa già trong tổng thể của nó phải tiêu biểu cho một sự pha trộn những thay đổi tế bào và sinh lý toàn thân mang tính nội tại đối với các chủng rối loạn với các chấn thương từ môi trường chúng tương tác với các quá trình nội tại.

Việc tăng thêm tuổi thọ chủ yếu bắt nguồn từ những thay đổi môi trường di kèm sự phát triển kinh tế xã hội trong thế kỷ XX những biến đổi đó đã làm tăng tuổi thọ trung bình trong các nước công nghiệp. Tuy vậy, ít có bằng chứng nói rằng giới hạn trên tuổi thọ con người đã bị ảnh hưởng và cũng không có viễn cảnh hiện thực cho một đổi thay như vậy. Sự hóa già sinh học của loài người chưa được biết rõ - tuy nhiên có điều chắc chắn là con người tiến dần đến tuổi giới hạn cho phép và tuổi này là cố định.

Nhiều chức phận sinh lý giảm sút khi có tuổi và người ta đang cố gắng tìm cách xác định tuổi sinh lý (khác với tuổi đời) bằng cách áp dụng một loạt các nghiệm pháp thăm dò cho những người được xem là khỏe mạnh có lứa tuổi khác nhau. Hiệu ứng thu được cho phép ước lượng một nhóm người nhưng những nghiệm pháp đó không có giá trị lâm sàng khi xét đến từng cá thể do vậy sự hiểu biết tổng quát về sự dự trữ hạn hẹp của nhiều hệ cơ quan dành là quan trọng, song vẫn cần tìm hiểu kỹ các nguyên nhân bệnh đặc hiệu làm giảm tuổi thọ để nâng cao tuổi thọ cho tất cả các lứa tuổi.

## 81. CÁC VĂN ĐỀ VỀ SỨC KHỎE CỦA TUỔI GIÀ

Sự thay đổi phân bố dân số theo lứa tuổi xuất hiện cùng với sự phát triển kinh tế xã hội của đất nước giải thích vì sao người ta ngày càng quan tâm đến những vấn đề về sức khỏe do tuổi già đặt ra. Sự phân bố lại đó biểu hiện bằng sự gia tăng tỷ lệ các lứa tuổi già trong cư dân Mỹ (hình 81 - 2). Mỗi quan tâm đặc biệt đó phản ánh nhiều hiện tượng. Có mối quan hệ không khít giữa hỏa già và bệnh lý gặp ở người có tuổi (hình 80 - 2), những bất lực muôn về biểu lộ hoặc tiềm tàng gặp ở người già, tình chất mẫn tính và tuân thủ của phần lớn những bất lực đó, tình trạng mất cân đối tình theo mức chi phí y tế cho đầu người, người có tuổi do sức khỏe suy yếu, cuối cùng là chi phí y tế quá lớn so với thu nhập quốc gia thách thức của một hệ thống về chăm sóc y tế xã hội là phải tìm ra các khả năng khai thác ứng các nhu cầu của số dân nhiều tuổi để cải thiện cả hiệu xuất lẫn hiệu quả. Những nguyên lý của lão khoa lâm sàng trùng lập với những nguyên lý của nội khoa. Những thông tin liên quan đến sẵn sàng y tế người có tuổi được tinh bột rât rõ trong bài này và hiện có một cuốn sách tương tự kể "Nguyên lý lão khoa lâm sàng". Chương này sẽ cập nhât khía cạnh chính hợp của y học lão khoa gồm: Dánh giá tổng thể, y học dự phòng, dinh dưỡng và dược lý học tuổi già.

### DÁNH GIÁ CHUNG VỀ LÃO KHOA

Dánh giá chung về lão khoa được chỉ định trong đủ loại các trường hợp nhưng đều nhằm làm thay đổi tình trạng xã hội thể chất hoặc sức khỏe. Hình ảnh bệnh nhân mẫu là người 75 tuổi hoặc già hơn (giới hạn dưới thường được quy định trong lão khoa lâm sàng): 1) Có thầy thuốc vẫn theo dõi họ chết hoặc nghỉ hưu; 2) có thầy thuốc yêu cầu cho ý kiến hoặc không quen làm nhiệm vụ này lâu dài; 3) có gia đình nhận thấy thay đổi trong trạng thái sức khỏe có thể phải cần phải can thiệp; 4) có tình thay đổi có thể do suy yếu về sức khỏe; 5) có vấn đề mới về y tế hoặc xã hội (hoặc xen kẽ phối hợp cả 5 khả năng đó). Ngày nay việc đánh giá đó nằm trong các yếu tố quyết định thu dụng vào các cơ cấu tổ chức săn sóc lâu dài. Mục đích việc đánh giá là xem xét tình trạng thể chất, tình thần và xã hội

với quan điểm phát hiện và xử trí các nguyên nhân của bệnh hoặc bất lực có thể phục hồi được, ổn định các nguyên nhân có thể tiến triển một cách vô ích, đưa ra một chiến lược phục hồi các chức năng đã suy yếu hoặc tìm môi trường xã hội hoặc thể chất thích nghi khả dĩ để lại cuộc sống độc lập hoặc hỗ trợ trong một tình cảnh đang suy sụp. Việc tìm kiếm một phương thuốc cho một bệnh, xác định một chẩn đoán chính xác nhiều khi không phải là mục đích đầu tiên mà phải là việc định ra chiến lược thực tế nhằm bảo đảm tình độc lập, phẩm giá và sự tự lực của một người đã suy yếu và để mắc bệnh là vì việc nhập viện bàn tay nô cũng là một nguy cơ phải vỗ cản bằng các bệnh của người già nên việc đánh giá phải cố gắng thực hiện ngoại trú và chỉ nên đưa vào bệnh viện những bệnh nhân cấp tính.

### PHẠM VI CỦA VIỆC DÁNH GIÁ

Việc đánh giá tổng thể gồm 5 phương diện sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần tinh hình xã hội hoặc kinh tế, tình trạng môi trường và nhất là việc đánh giá khả năng tự lực.

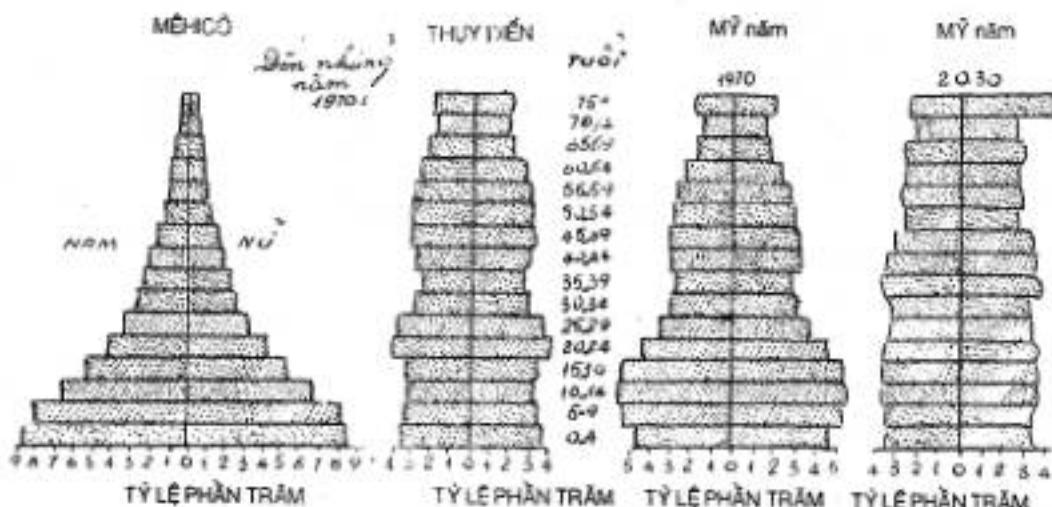
Bệnh nhân đôi khi cũng đã được qua nhiều lần đánh giá trước kia do các thầy thuốc da khoa hoặc chuyên khoa thực hiện. Thầy thuốc lão khoa có thể có những tư liệu chi tiết, như vậy tránh được việc lặp lại một số xét nghiệm hoặc chiếu chụp X - quang - Đồng thời cũng tránh được những tai họa và tổn kém vô ích, cho phép kiểm tra lại một số điểm còn chưa được rõ ràng qua những lần kiểm tra trước. Khi việc đánh giá lão khoa được tiến hành ở phòng khám ngoại trú thì có thể chỉ cần ít hoặc thậm chí không cần xét nghiệm và X quang.

Một số tư liệu như "Older American's Resources and Service Group" (O-A-R-S) của trung tâm đại học Duke nghiên cứu về sự hóa già và phát triển của con người (Durham N-C-27710) có thể được sử dụng tham khảo khi thu thập những dữ kiện lâm sàng và xã hội học cần thiết. Việc này chỉ cần 1 giờ. Tài liệu "liệt kê thăm dò chức năng" (F.A.I) xây dựng ở trung tâm lão khoa CôteSud của học viện y học Nam - Florida (Tampa), F 133612 là một tài liệu rút ngắn lại của OARS được thực hiện còn nhanh hơn gấp 2 lần. Điều hạn chế chung của các hình thức đánh giá này là chúng được sử dụng cho việc nghiên cứu các nhóm đối tượng thay vì từng người. Tài liệu này cũng không giúp ích lâm trong

trường hợp sức khỏe thể chất hoặc tinh thần thay đổi nhanh (ví dụ như trong điều kiện phải nằm viện). So với các tình trạng ổn định hơn lâu dài hơn do vậy các thầy thuốc sử dụng các cách tiếp cận cá nhân thường dựa vào các đánh giá khoa của

OARS hoặc của FAI để ước lượng các khả năng kinh tế xã hội có thể cần trong ước lượng sức khỏe thể chất và tinh thần. Dù dùng phương tiện đánh giá như thế nào cũng cần phân tích hệ thống từ nhiều phía.

**Hình 81-1** Hình dạng so sánh của sự phân bố cư dân theo tuổi và giới ở 3 nước hiện nay và ước lượng ở Mỹ vào năm 2030 (trong đó sự cân bằng phải đợi được). Trích từ A-Somers "The high cost of health care for the elderly: diagnosis prognosis and some suggestions for therapy" J. Health politics, politics policy and Law 3 (2): 163, 1978.



### SỨC KHỎE THỂ CHẤT

Tình trạng sức khỏe thể chất có thể đánh giá bằng cách hỏi tiền sử bệnh theo truyền thống và khám thực tế, có chú ý đặc biệt tới việc đánh giá dự trữ hạn hẹp về thể lực và tinh thần của đối tượng có tuổi, thực hiện qua một loại buổi thăm khám tại phòng khám của thầy thuốc - Cần đặc biệt lưu ý là ở người có tuổi sự giao tiếp thường khó. Ví dụ bệnh nhân có thể có khó khăn trong vận động, không hiểu hoặc lúng túng trước một số câu hỏi, có rối loạn về nghe và nhìn hoặc dễ mệt. Cũng có khi phải dùng máy trợ thính - Người khám nên ở chỗ sáng để bệnh nhân có thể đoán được qua cử động của mũi khi nghe. Thầy thuốc cần rất thận trọng trong việc đánh giá các hệ thống thuộc phạm vi các chuyên khoa và quái phạm vì nội khoa ví dụ như mắt, tai, miệng, răng da và thần kinh. Những vấn đề như

không vận động được và không kim chè được có thể liên quan đến nhiều chuyên khoa (hình 81-3).

### SỨC KHỎE TÂM THẦN

Trầm cảm, hoang tưởng, sa sút trí tuệ và các rối loạn tâm thần khác là những bệnh suy yếu đặc biệt phổ biến ở những người có tuổi. Vì vậy cần đặc biệt lưu ý đến chức phận nhận thức và tinh khí. Có những bảng ở chủ tiêu chuẩn hoặc giàn lược có thể dùng để đánh giá một cách có hệ thống ví dụ tình trạng trầm cảm hoặc trạng thái tinh thần.

### HOÀN CẢNH KINH TẾ VÀ XÃ HỘI

Hoàn cảnh kinh tế xã hội ảnh hưởng rất lớn đến tình trạng thể chất và tinh thần và cũng là một trở ngại cho việc giải quyết nhiều vấn đề - Công việc khai khẩn đánh giá về mặt kinh tế xã hội có thể phải trông cậy vào những người vẫn chăm sóc đối tượng

khi cần - Những người chăm sóc đối tượng già trong cộng đồng thường bao gồm vợ hay chồng, con cái đã lớn, có khi cả hàng xóm và người chủ nhà - Cần hết sức chú ý đến những người có thể giúp đỡ đối tượng không bị thời gian hạn chế (thường là các thành viên trong gia đình). Nhân viên nhà thờ, cộng đồng hay các tổ chức xã hội, có thể là những người giúp đỡ từng lúc và gián tiếp - "giúp đỡ những người đi giúp đỡ" là một nguyên tắc cơ bản trong lão khoa: Thiếu những người này có thể phải cho người già vào bệnh viện hoặc các trại dưỡng lâm. Có trường hợp người giúp đỡ bị mắc bệnh và chết đã dẫn đến thảm họa cho người già vẫn sống biệt lập với cộng đồng. Việc nghiên cứu hoàn cảnh xã hội cũng còn bao gồm cả việc ước tính về tài chính, các thu nhập riêng tư, hoặc công cộng làm chỗ cho việc thiết lập phương án cứu trợ cho bệnh nhân.

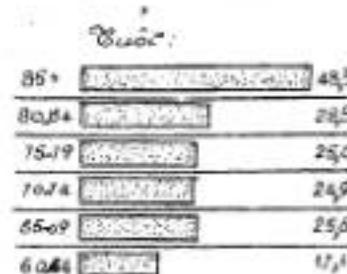
### TÌNH HÌNH MÔI TRƯỜNG

Thầy thuốc cần nắm được môi trường tự nhiên của bệnh nhân: Nhà có nhiều bậc thang không? Buồng tắm có dễ tới đối với người không được khỏe mạnh có nguy cơ gì với người không được khỏe mạnh không có nguy cơ gì khi đi lại trong nhà (thảm) sàn, bảy biến lõi xộn, bảy bàn ghế có nhiều góc cạnh...)? có nguy cơ cháy nhất là đối với bệnh nhân có khó khăn về nhận thức (ví dụ lò sưởi mồ...)

### TÌNH TRẠNG CHỨC NĂNG

Bệnh nhân có tuổi cần được chăm sóc thủy theo khả năng của các chức phận trong cơ thể. Thêm đó có những bảng biểu hoạt động thường ngày và hoạt động có phương tiện chủ yếu trong đời sống hàng ngày. Bảng biểu chức năng của Katz là bảng hay dùng nhất (bảng 81-1) - Bảng này kiểm tra 6 chức năng cơ bản gồm tắm, mặc quần áo, vệ sinh thân thể, di chuyển, đại tiểu tiện và ăn uống. Làm bếp, di lại, quản lý tiền nong, quản lý nhà cửa, vận chuyển, giặt giũ là những hoạt động phức tạp cần thiết cho một cuộc sống độc lập. Thường không có mối quan hệ chặt chẽ giữa bệnh tật đặc hiệu và việc mất chức năng: Một chức năng là một yếu tố tiên lượng chính xác hơn. Một chức năng là hậu quả cuối cùng của nhiều tổn thương kinh điển phổ biến ở người già; Việc đánh giá đều đặn các giai đoạn chức năng có thể là phương tiện tốt nhất để thích ứng tình trạng của bệnh nhân phù hợp với từng lúc.

**Hình 81-2. Thay đổi (biểu hiện bằng phần trăm) của các nhóm tuổi các đối tượng sống ở Mỹ trong thời kỳ 1970 - 1980 (trích từ Ban điều tra dân số: General population characteristics 1980 Census of population, Washington DC, US Department of Commerce).**



**Bảng 81-1. Yếu tố đánh giá chỉ tiêu Katz cho phép ước tính mức độ độc lập trong mọi hoạt động hàng ngày.**

Tắm rửa	Không cần người giúp đỡ
Cần người giúp đỡ một phần	Cần người giúp đỡ hoàn toàn
Mặc quần áo	Không cần người giúp đỡ
Cần người giúp đỡ hoặc giày	Cần người giúp đỡ nhiều hoặc hoàn toàn
Vệ sinh	Không cần người giúp đỡ
Chỉ cần giúp đưa đến chỗ tắm rửa	Không di được để làm vệ sinh
Di lại	Không cần người giúp đỡ
Cần người giúp đỡ di	Phải nằm trên giường
Kim chế	Kim chế được
Có lúc không kim chế được dài ra	Không kim chế được hoặc phải đặt ống thông
Ăn uống	Không cần người giúp đỡ
Cần người giúp đỡ cắt hành mỳ	thức ăn
	Cần người giúp hoàn toàn hoặc phải nuốt đường nhân tạo

Hình 81-3. Phục hợp năm yếu tố lão khoa lâm sàng "complete C" làm nổi bật lên mối liên quan qua lại giữa những rối loạn của bệnh nhân già yếu. Phục hợp này là cốt lõi của giảng dạy lão khoa (trích từ R. Cape "Aging - Itscombxmanagement" Hagerstown, Md, Harper và Row (1978).



### GIÁ TRỊ CỦA VIỆC ĐÁNH GIÁ

Mục đích chủ yếu của lão khoa lâm sàng là việc duy trì được các chức năng và tinh độc lập của người cao tuổi. Trong lúc tiến hành việc đánh giá, bệnh nhân có thể có những thay đổi như: bệnh mạn tính cũ vướng lén, điều kiện sinh sống khó khăn hơn, rối loạn tâm thần hoặc trầm cảm xuất hiện. Việc đánh giá lão khoa tổng quát cần tách các yếu tố đó ra bằng cách làm cho bệnh nhân và gia đình yên tâm, cố gắng cải thiện các chức năng mặc dù cũng còn hạn chế nhưng rất thiết thực và cần thiết cho tương lai. Sự suy sụp của bệnh nhân già trong hoàn cảnh khó khăn có thể nhanh chóng nhưng việc phục hồi các chức năng bằng một cách xử trí kịp thời và phương tiện sẵn có nhiều khi cũng cho kết quả rất khả quan. Chết khỏi bệnh ít khi đạt được trong lão khoa như việc cải thiện các chức năng; còn việc cải thiện chức năng mặc dù tương đối ít cũng có thể cho những kết quả đôi khi bất ngờ.

Nếu không phát hiện được các yếu tố có thể phục hồi được trong quá trình đánh giá tổng quát thì mục đích lão học này lại là xác định các nhu cầu của người bệnh và tăng cường sự hỗ trợ của cộng đồng cũng như gia đình để giữ gìn các chức năng và duy trì tinh độc lập. Thầy thuốc chăm sóc người già cần

phải biết các khả năng cộng đồng y tế hoặc ngoài y tế (chăm sóc điều dưỡng riêng miếng, các cơ sở xã hội, Phục hồi chức năng dinh dưỡng...). Tầm quan trọng của việc đánh giá như vậy là rõ rệt. Một trong hai người già có thể không phải đưa vào trại dưỡng lão. Việc tính toán chi tiết và việc chăm sóc phục hồi có thể nâng cao số người xuất trại và giảm được số chi tiêu. Dù thế nào người thầy thuốc cũng phải đảm bảo một sự hỗ trợ liên tục cho người bệnh và gia đình của họ vì rất ít vấn đề có thể giải quyết trong thời gian ngắn và rất nhiều nhu cầu có thể thay đổi nhanh chóng. Thăm khám tại nhà dễ theo dõi được bệnh, chăm sóc chữa cháy mỗi khi cần thiết, có thể giúp việc đánh giá các điều kiện môi trường và phát hiện các tác động qua lại giữa người bệnh và gia đình của họ cũng như các nhu cầu hỗ trợ. Việc thăm khám tại nhà rất cần thiết đối với người thầy thuốc không có mối quan hệ với kíp đa ngành (cán sự xã hội, cán sự phục hồi chức năng).

### Y HỌC DỰ PHÒNG ĐỐI VỚI NGƯỜI GIÀ

Mỗi tác động một cách có hiệu quả để làm chậm lại hoặc ngăn ngừa một số bệnh kinh điển ra quá ngưỡng lâm sàng ở một tuổi cao, phải bắt đầu trước tuổi 75 nhiều. Bệnh tăng huyết áp cần được chữa sớm, rối loạn lipoprotein máu cần được phát hiện và xử trí tình trạng mất chất khoảng ở xương cần được phòng ngừa và làm chậm sự xuất hiện, cần bảo vệ chức năng phổi bằng việc cấm hút thuốc lá. Lão khoa dự phòng bao gồm mọi biện pháp phòng ngừa trong suốt cuộc đời. Đối với trạng thái già, y học dự phòng phải tập trung vào các vấn đề có thể giải quyết được trong thời gian ngắn nhằm cân nhắc giữa các nguy cơ với chi phí cũng như tăng tiềm năng hỗ trợ cho mọi can thiệp (kể cả dự đoán thời gian cho phép). Cần đặc biệt chú ý đến việc phòng các hiện tượng có thể làm xuất hiện các rối loạn có tính chất thâm hụt như tiêm chủng (vaccine chống, phế cầu chống uốn ván, chống cảm hàng năm) loại trừ các nguy cơ do môi trường nhất là khi rời khỏi giường và duy trì một hoạt động thể lực thích hợp dinh dưỡng đủ, có tiếp xúc với xã hội. Ngoài ra, các chương trình luyện tập nhất định, có thể cải thiện được đời sống của đối tượng già yếu. Loại y học dự phòng này là một bộ phận quan trọng của việc đánh giá tình trạng sức khỏe người có tuổi từng thời kỳ, đánh giá dựa vào điều kiện xã hội, tâm lý chức năng bên cạnh đánh giá thể chất và tinh thần vẫn thường làm.

## DỊCH DƯỠNG VÀ SỰ HÓA GIẢ

Suy dinh dưỡng nhất là khi có một bệnh cấp tính xảy ra trên một nền bệnh lý hoặc bất lực kinh điển ra kết quả thường gặp của suy sụp chức năng người có tuổi. Còn ít công trình nghiên cứu tỷ lệ toàn bộ của tình trạng này, tỷ lệ bệnh mới phát hiện và mức độ nặng của suy dinh dưỡng. Vì dụ như cầu về các yếu tố vi lượng và đại lượng đối với người có tuổi. Theo các chỉ tiêu thông thường, suy dinh dưỡng rõ rệt của các đối tượng sống ở nhà, thì phổ biến ở người nghèo khổ và người bệnh. Mặt khác, các giới hạn của dinh dưỡng thích hợp được xác định dựa vào sự hóa giả nguyên phát và các bệnh thường gặp ở tuổi già - giảm sút khả năng, vi giác làm giảm sức ăn; mất răng và các bệnh ở răng, nướu khô, nhu động thực quản giảm; các dịch axit và pepsin dạ dày đều giảm, co bóp của dạ dày cũng có thể giảm (như ở ruột, táo bón rất phổ biến) việc tiết mật bị rối loạn và các bệnh túi mật hay gặp. Cuối cùng và đây là điểm quan trọng nhất vi hoạt động thể lực giảm bệnh nhân mất cảm giác thêm ăn, việc cung cấp các chất thúc ăn đồng hóa trực tiếp vi lượng hoặc đại lượng không đủ đáp ứng nhu cầu. Các yếu tố xã hội và tâm lý đối với vấn đề ăn uống thường thiếu và tình trạng trầm cảm phổ biến. Vì dụ người bạn đời mất đi có thể ảnh hưởng rất lớn đến việc dinh dưỡng, không phải chỉ do chán ăn do trạng thái trầm cảm và còn do mất cảm hứng làm thức ăn ngon và bổ - Hậu quả dễ thấy ngay là tự cân và suy dinh dưỡng. Tự cân biểu hiện rõ nhất của bệnh tật ở bất cứ tuổi nào, cần phải tìm kỹ nguyên nhân ở người già vì đó là một dấu hiệu suy sụp báo hiệu xấu. Nguyên nhân có thể đã rõ (vi dụ ung thư) hoặc còn nghi ngờ (bao hoặc trầm cảm nội sinh). Khi nguyên nhân chưa xác định được, cần làm cuộc kiểm tra dài hạn. Cũng như mọi vấn đề có liên quan đến lão khoa, việc tìm một nguyên nhân do thuốc men hoặc xã hội có một ý nghĩa rất lớn. Vì dụ ngộ độc digitalin, chán ăn do phải khiêng khem bắt buộc (kiêng mỡ, hydrat cacbon) hoặc trầm cảm thứ phát sau khi phải đưa vào trại dưỡng lão, từ bỏ môi trường xã hội quen thuộc có nơi nương tựa đưa đến một nơi xa là một nhà hưu trí. Dù thế nào, ý nghĩa tiên lượng của xét nghiệm rõ rệt ở người có tuổi hơn bất cứ đâu. Ở họ suy dinh dưỡng là một trò ngại lớn cho việc hồi phục; Suy dinh dưỡng hay di đổi với mảng mờ hoại tử, nhiễm khuẩn, tiêu chảy, suy yếu cần tránh việc di dạo chơi, vệ sinh cá nhân.

Dánh giá dinh dưỡng ở người có tuổi không giống người trẻ - Các xét nghiệm như albumin máu, lympho-

máu, nồng độ tỷ lệ cản năng so với chiều cao (thường dùng chỉ số Quetelet hoặc chỉ số trọng lượng cơ thể, cản năng/ chiều cao/ hoặc tốt hơn nữa là theo dõi diễn biến của cản năng). Do chiều dày của việc đánh giá này (xem chương 71) mặc dù có những chỗ không thật chính xác do nhầm hoặc thiếu nhưng chỉ số tham chiếu dùng cho người có tuổi. Việc tính toán số lượng calo hoặc số thực phẩm đưa vào cơ thể có thể nên áp dụng nhất là khi nghỉ bệnh nhân không chịu ăn. Nếu lượng đưa vào không thích hợp ở một bệnh nhân nằm trong bệnh viện thì có chỉ định can thiệp nuôi dưỡng bằng đường miệng ống thông hoặc truyền tĩnh mạch - Những xét nghiệm khác chỉ được coi là yếu tố gián tiếp ví dụ nồng độ folat và vitamin B12 khi có thiếu máu hồng cầu to. Điều trị bằng ăn uống thường được áp dụng cho người có tuổi mặc dù kết quả khó thấy và cũng khó xác minh - Da sinh tố và các chất khoáng cho theo đường miệng thường được dùng theo đơn cũng như không theo đơn của thầy thuốc - Cần cù để tăng cường ăn uống là vì so sánh nguy hại do dùng thêm vitamin hàng ngày là rất ít so với nguy hại rất lớn do thiếu các yếu tố dinh dưỡng vi lượng ở người có tuổi gần sát với tình trạng suy dinh dưỡng - Cũng nên bổ sung thêm calci (1000 hoặc 1500 mg mỗi ngày) đối với phụ nữ có tuổi hoặc dùng tuổi để phòng tránh loãng xương. Cần thêm dịch có nhiều calo đối với người thiếu dinh dưỡng, có khi đó lại là việc chủ yếu ví dụ như trường hợp bệnh lý ở miệng hoặc do nuốt các chất đặc. Tuy nhiên đối với người chán ăn, việc cung cấp như vậy không bao giờ được chấp nhận và có thể đem lại một cảm tưởng giả tạo cho thể là đói. Trong những trường hợp rối loạn chức năng ví dụ không nuốt được sau khi bị tai biến mạch máu. Một chế độ ăn đặc biệt có khi cần thiết để tạo điều kiện cho việc hồi phục ví dụ cho ăn bằng ống thông hoặc nuôi dưỡng bằng truyền dịch, khi cần thì mở thông dạ dày đối với bệnh nhân cần nuôi dưỡng lâu dài theo đường ruột. Có nhiều công thức với độ thẩm thấu khác nhau, mức nhiệt lượng và phần bổ calo đã được đếm ra áp dụng trong các hình thức nuôi dưỡng này. Việc bổ sung calo quan trọng nhất là cung cấp protein và các chất dinh dưỡng vi lượng. Tuy nguyên nhân đóng vai trò chủ yếu trong việc hồi phục và những thức dinh dưỡng bổ sung chỉ đóng vai trò thứ yếu nhưng bản thân suy dinh dưỡng cũng dẫn đến trầm cảm, thậm chí chán ăn - điều chỉnh lại bằng cách tăng cường nuôi dưỡng có thể giúp cho hoạt động tốt hơn, hỗ trợ cho tinh thần, tạo điều kiện mau liền sẹo và chống đỡ tốt hơn với trạng thái nhiễm khuẩn.

## DƯỢC LÝ HỌC TUỔI GIÀ

Bệnh do nguyên nhân già lên là một trong những vấn đề quan trọng nhất trong lão khoa lâm sàng (hình 81-3) và rất đáng để các thầy thuốc chữa bệnh người già đặc biệt lưu ý. Cho thuốc đối với người già hay có những biến cố - Do người già thường thường có nhiều bệnh nền cũng thường phải dùng nhiều thuốc một lúc thích hợp hay không thích hợp. Cũng vì những đặc điểm đó, người bệnh có tuổi có nguy cơ bị các tác dụng phụ. Cần luôn nhớ là dùng càng nhiều thuốc càng có nhiều nguy cơ mắc bệnh do thuốc.

Có khoảng 90% bệnh nhân có tuổi dùng ít nhất một thứ thuốc và đa số dùng hai thứ thuốc trở lên. Các thuốc hay được dùng nhiều nhất là thuốc tim mạch thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống đau và thuốc chống viêm. Các thuốc dùng không có đến thầy thuốc chiếm trung bình 40% thuốc mọi loại,

**Bảng 81-2. Nhắc lại những yếu tố thay đổi về việc sử dụng thuốc ở người có tuổi (theo Vastas).**

Thống số được lực học	Biến đổi sinh lý liên quan với tuổi tác	Điều kiện bệnh lý	yếu tố môi trường
Hấp thụ	Tăng PH dịch vị Giảm điện hấp thụ Giảm lưu lượng máu nội tạng Giảm nhu động dạ dày ruột	Mất acid chlohydric Di ỉa lỏng Hội chứng kèm hấp thụ Viêm tụy tạng	Chống acid Chống tiết cholin Cholestyramin Tương tác thuốc Ăn uống
Phân phổi	Giảm tổng lượng Nước Giảm khối nạc Tăng khối mỡ	Mất nước Suy gan Suy dinh dưỡng Suy thận	Dịch chuyển vị tri gắn protein
Chuyển hóa	Giảm khối gan Giảm hoạt động men Giảm lưu lượng Máu rời gan	Suy tim Sỏi Suy gan Ung thư Suy dinh dưỡng Bệnh tuyến giáp Nhiễm virus hoặc viêm chung	Chế độ ăn Tương tác thuốc Tăng chuyển hóa Üc chế chuyển hóa Thuốc diệt sầu Thuốc lá
Bài tiết	Giảm lưu lượng máu qua thận Giảm lọc cầu thận Giảm tiết ống thận	Giảm khối lượng Máu Suy thận	Tương tác thuốc

Một số dạng điều trị bằng thuốc ở người có tuổi cũng thay đổi. Giảm xuất (compliance) có ý nghĩa đặc biệt. Trong một số công trình, 25 đến 50% bệnh nhân ngoài bệnh viện thời không dùng thuốc, điều mà các công trình không đánh giá đúng, liên quan đến việc tuân thủ

được người già tiêu thụ. Việc liệt kê các thuốc đó là cần thiết nhằm tìm ra nguyên nhân do thuốc của một số bệnh hoặc tàn phế. Bệnh cần phải chữa lâu dài lại thường dùng nhiều thuốc, hàng đầu là các thuốc hướng tâm thần (75% các bệnh nhân ở các trại và 25% bệnh nhân ngoại trú). Kết quả của việc tăng tỷ lệ toàn bộ dùng thuốc, là các phản ứng không mong muốn, có mặt từ 6 đến 40% ở người từ 60 tuổi trở lên theo các thống kê khác nhau và là nguyên nhân phổ biến của việc nhập viện vì những lý do đơn khi khó giải thích. Ngoài việc sử dụng nhiều thuốc, các yếu tố nguy hại đối với các phản ứng là phụ nữ (có thể do tầm vóc nhỏ và khó khăn trong việc điều chỉnh liều thích hợp). Suy thận, suy gan (làm tăng tích lũy thuốc trong cơ thể) và các phản ứng thuốc trong tiền sử - cũng chưa bao giờ tuổi tác là một yếu tố độc lập. Dù thế nào cũng rõ ràng là người già có nguy cơ lớn đối với vấn đề thuốc men.

của người bệnh ở giai đoạn đầu và giai đoạn thứ hai. Một cuộc điều tra cho thấy 59% bệnh nhân già ngoại trú đã có một hoặc nhiều sai lầm trong việc dùng thuốc (26% là nặng) và những sai lầm nhiều lần là phổ biến (nhất là ở người trên 75 tuổi).

Bảng 81-3. Thí dụ về một số thuốc cần giảm liều khi dùng cho người cao tuổi

Thuốc hoặc loại thuốc	Hậu quả của việc dùng liều thông thường của người lớn
Aminoglycosid	Độc đối với tai và thận
Benzodiazepin	Trầm cảm với liều cao
Carmabazepin	Mất điều hòa, buồn ngủ
Chlormethiazol	Lú lẫn với liều cao
Digoxin	Ngộ độc digitalin
Haloperidol	Hội chứng ngoài bó thấp
Levodopa	Tụt huyết áp
Meperidim	Suy hô hấp
Metoclopramid	Hội chứng lú lẫn
Thioridazine	Hội chứng lú lẫn
Thyroxine	Nhồi máu cơ tim
VitaminD	Độc với thận

\* Các thuốc này chỉ là những ví dụ, đây không phải là một danh sách thật đầy đủ. Theo OMS *Health care in the elderly-report of the technical group on use of medicaments by the elderly*. Drugs 22: 279, 1981.

Những nguyên nhân chính của sự nhầm lẫn trong việc dùng thuốc là khó khăn giao tiếp, không hiểu ý lệnh từ phía bệnh nhân hoặc các người giúp đỡ người bệnh, việc sử dụng nhiều thuốc và các chế độ phức tạp và thay đổi luôn (bảng 81-2) ở người có tuổi nước trong cơ thể và khứu giác giảm so với khởi mầm. Những thuốc hòa tan trong nước như vậy được phân phối trong một khoảng hẹp hơn (có nghĩa là có nồng độ cao hơn với liều sử dụng). Rượu là một trong các chất có nồng độ sau khi uống vào, cao hơn ở người già, do giảm dung tích phân bổ và có hậu quả lớn hơn: những rối loạn khi đi, ví dụ, xuất hiện ngay với liều thấp. Vì thanh lọc thận giảm tuần hoàn theo tuổi nên các thuốc đào thải qua thận (ví dụ digoxin) phải cho với liều thấp hơn. Tuy nhiên, một số thuốc như chẹn beta trên thực tế có hiệu quả kém hơn ở người có tuổi. Tổng quát lại, cần thận trọng trong việc kê đơn thuốc cả về phương diện số lượng từng thứ thuốc lẫn số mặt hàng thuốc dùng cùng một thời gian (bảng 81-3). Những nguyên tắc kê đơn thuốc cho người có tuổi được tập hợp trong bảng 81-4.

Bảng 81-4. Nguyên tắc kê thuốc ở người cao tuổi

1. Dánh giá sự cần thiết phải cho thuốc.
  - a) Tất cả các bệnh của người có tuổi không nhất thiết phải dùng thuốc.
  - b) Hết sức tránh dùng thuốc nhưng cũng không nên loại bỏ mọi thứ thuốc với lý do tuổi tác có thể cải thiện cuộc sống tốt hơn.
  - c) Cố gắng có chẩn đoán trước khi chữa.
2. Lập kỹ lưỡng hồ sơ về những thói quen dùng thuốc.
  - a) Bệnh nhân thường đến khám nhiều thầy thuốc và nhận nhiều đơn thuốc.
  - b) Hiểu biết về liệu pháp, cá đối với thuốc kê đơn và thuốc không kê đơn sẽ giúp ngăn cản ảnh hưởng có thể của thuốc.
  - c) Thuốc lá, rượu và cà phê có thể thay đổi đáp ứng với thuốc.
3. Nói chung nên dùng những liều thấp đối với người có tuổi.
  - a) Liều thường dùng phần lớn quá mạnh đối với người có tuổi.
  - b) Hậu quả của chuyển hóa ở gan của người có tuổi thường là thấy rõ việc bài tiết qua thận thường giảm với thuốc và chất chuyển hóa của thuốc.
  - c) Bệnh nhân có tuổi đặc biệt nhạy cảm với thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương.
4. Định lượng hiệu giá thuốc với đáp ứng của người bệnh xác định giới hạn vùng tác dụng
  - a) Lựa liều thuốc dựa trên vùng tác dụng hoặc sự xuất hiện tác dụng không mong muốn và không tăng liều nữa.
  - b) Dánh giá chính xác liều để để phòng lạm tăng các tác dụng phụ không mong muốn.
  - c) Sử dụng liều thích hợp đặc biệt trong việc cứu đầu do ứ nước.
  - d) Phối hợp thuốc đôi khi cần và có hiệu quả.
5. Giảm hóa các chế độ điều trị và khuyến khích sự linh hoạt
  - a) Cố gắng tránh cách điều trị gián đoạn. Lý tưởng là cho thuốc 1 đến 2 lần trong ngày.
  - b) Lựa chọn hình thức có liều lượng thích hợp với người có tuổi.
  - c) Qui định rõ cách đóng gói bao bì và nếu có thể nói rõ loại nào.
  - d) Dặn dò kỹ lưỡng người bệnh, gia đình, bạn bè.
    - Ghi thích kỹ vì sao phải dùng thuốc
    - e) Khuyến khích dùng lịch sử dụng thuốc.
    - f) Nên hủy bỏ những thuốc đã hỏng.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

**CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC  
NỘI KHOA HARRISON  
TẬP I**

*Chịu trách nhiệm xuất bản:* BS. ĐINH VĂN CHÍ

*Biên tập:* BS. KIM LIÊN

BS. PHẠM TUY

BS. TRẦN DUY HÀN

BS. ĐẶNG VŨ VIỆM

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC  
**CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC**  
**NỘI KHOA HARRISON**  
TẬP I

*Chịu trách nhiệm xuất bản:*  
Ds. HOÀNG TRỌNG QUANG

*Biên tập :*  
Bs. KIM LIÊN  
Bs. PHẠM TỰY  
Bs. TRẦN DUY HÀN  
Bs. ĐẶNG VŨ VIỆM

---

In 1000 cuốn, khổ 16 x 24 cm tại XN In Gia Định, số 9D Ng Trang Long Q. Bình  
Thạnh TP.HCM. ĐT: 8412644. Giấy đăng ký KHXB số 253XB-QLXB. Nhà xuất  
bản Y học cấp ngày 16.4.1999. In xong và nộp lưu chiểu tháng 9.1999.

## ATLAT MÔ TẢ CÁC THƯƠNG TỐN NGOÀI DA THƯỜNG GẶP

Da và màng niêm mạc thường có nhiều loại tổn thương mà ít khi là mối quan tâm lớn của người bệnh. Do vậy, các thương tổn này thường là những phát hiện tình cờ khi khám lâm sàng tổng quát. Việc nhận ra các "biểu và các vết" là một bước đầu cần thiết đối với các thầy thuốc bởi vì cần phân biệt thế nhẹ với thế nặng của các dấu hiệu này và đây là

**1-1. U xơ da** đặc biệt thường gặp ở tuổi trung niên và ở phụ nữ. Các thương tổn này khi nhen sắc tố có khi dễ lầm với u hắc tố ác tính. Chúng trông như các cục biệt lập, giống các mảng gỗ lên mặt da và cứng (A). Ở những người da trắng, các nốt này thường có màu của da, song có màu hồng hoặc đỏ sẫm, nâu vàng hoặc đen xám. Thường chúng có đường kính chia đôi 1cm. Một dấu hiệu có ý nghĩa chẩn đoán là u xơ da gợn lên hoặc bị lún xuống (B) khi ấn ở phần bên; tuy vậy, nói tóm tắt myelin và u hắc tố thường dễ lầm với u xơ da thi lại nổi trên mặt da khi ấn vào phần bên.

**1-2. Acrochordon** (một loại sẩn trên da) rất hay gặp sau tuổi trung niên và xuất hiện ở cổ, nhất là ở phụ nữ, trong nách và ở phần trên của ngực. Thương tổn này là những sẩn nhỏ (1 đến 5mm), mềm, có cuống, thường có màu da bình thường.

**1-3. U mạch sừng hóa** là những mạch máu giãn vôi vẻ kỳ quái xuất hiện dưới lông và trên da bìu, gồm vô số các sẩn đố tia đường kính 2-3 mm. Người ta không biết chúng có ý nghĩa gì. Khi chúng xuất hiện trên ngực và các đầu chí thi có chỉ định làm sinh thiết để loại trừ bệnh loạn đường mao glycolipid hoặc bệnh Fabre.

những thay đổi quan trọng trên da. Ví dụ một thương tổn nặng như một u hắc tố ác tính chẳng hạn có thể tình cờ được phát hiện trong một lần khám lâm sàng thường quy (các ảnh từ 1 đến 4). Các rối loạn trên da thường gặp này bắt cứ thấy thuốc nào cũng phải nhận ra được, được trình bày trên một loạt các tấm ảnh minh họa dưới đây.



A



B



**1-4. Các đốt màu cà phê sữa** thấy trong chứng teo phần trăm số dân bình thường và, ở những người da trắng, là những đốt như ngà màu vàng tươi, chúng cũng có thể là những đốt tích của u xơ thần kinh và loạn sản xơ nhiễu sụn (hội chứng Albright). Sự hiện diện 6 hoặc nhiều hơn đốt màu cà phê sữa trên một đường kính 1,5cm hoặc hơn là có ý nghĩa chẩn đoán u xơ thần kinh.



**1-5. Trứng cá** có thương tổn đặc trưng là nhân trứng cá vỡ sau trở thành một sẩn hoặc mụn mủ ban đỏ hình nón. Một typ thứ ba của thương tổn là "nhọt tịt", tức là một nang bít không có lỗ. Thương tổn này thường đi kèm sẹo teo hoặc phi da. Trứng cá có thể nang có thể chỉ xuất hiện với rất ít nhân trứng cá; ngược lại, trứng cá giống nhân trứng cá có thể xuất hiện với vài nang hoặc sẩn ban đỏ.



**2.1. Bệnh nấm da** được nhận biết qua vảy da hình nhiều vòng, hình nhẫn nhất là trên bàn chân và bàn tay thường có hình đặc trưng như vỏ sò. Chẩn đoán dương tính nhanh chóng bằng quan sát trực tiếp các vảy da cao ra ở bề mặt thương tổn: có thể thấy các sợi nấm nếu đem vảy da ngâm vào dung dịch kali hydroxyd 10% hoặc nhuộm Swartz.



**2.2. Viêm da eczema** là một phản ứng ngoài da rất thường gặp, khu trú nơi bàn tay các bộ phận trống, nơi cẳng chân những bệnh nhân có thiểu năng tim mạch mạn tính, và sau tai những người bệnh viêm da tiết bã mồ hôi. Trong thẻ viêm da eczema bán cấp thấy có ban đỏ nhẹ, các vảy da khô và thường là các sần nhỏ màu đỏ, nhiều cái đã tróc vảy. Trong thẻ mạn tính, liken hóa là nét nổi bật nhất.



**2.3. Li-ken hóa cục bộ** do cơ xít da nhiều lần, gồm các mảng riêng rẽ, có giới hạn. Các thương tổn đơn độc này có kích thước từ 2 đến 10cm và hay xuất hiện nhiều nhất ở mặt dưới cẳng tay, ở bìu, gáy, hẹp và các vùng hậu môn - sinh dục. Các vùng quanh hậu môn hay quanh âm hộ có thể bị li-ken hóa lan tỏa. Người ta cho rằng li-ken hóa thường xảy ra nhiều hơn ở những người có cơ địa dị ứng.



**2.5. Mụn kẽ (milia)** là một tập hợp các thương tổn hay xuất hiện nhất trên mặt, gồm các sẩn nhỏ nồng (1-2mm) trắng, chắc, hình tròn. Nó không có lỗ và các thành phần sừng dễ dàng được bắt ra nếu ăn phần bên sau khi rạch rái khổng tước định tổ thương.



**2.4. Chứng da đồi mồi** được gọi là cái "mặt nạ" của tình trạng có thai, nhưng cũng có thể xuất hiện ở đàn ông và những phụ nữ đang dùng progesteron. Hiện tượng nhiễm sắc tố mang tính đồng dạng và giới hạn ở các vùng có tiếp xúc trên mặt. Không có hiện tượng bong vảy ra hay thay đổi thường biến. Ở những người da trắng, sắc tố có thể cho màu nâu sango tối nâu sầm, thường thấy nhiều nhất ở má, môi trên và trán.



**2.6. Bệnh vẩy nến** chiếm tới hơn 2 phần trăm số dân, gồm các sẩn hay các mảng vẩy da riêng rẽ và hoàn toàn dễ quan sát thấy trong lúc thăm khám thường quy. Các thương tổn hay thấy nhất trên da đầu, khuỷu tay và đầu gối. Màu sắc và typ vẩy da là những nét nhận dạng các thương tổn. Các vẩy da hoặc là đồng đặc và có nhiều lỗ hổng, bong ra ở phía ngoài hoặc là mềm và có nhiều lớp vỏ. Các mảng thì từ màu hồng tối đỏ sẫm, có bờ rất rõ.



**3.1. Chân mèp** là các vết nứt nhỏ, đau, ở hai bên mép thường có các vảy vàng che phủ. Chân mèp thường hay thấy nhất với các bộ răng già không thích hợp và trong bệnh do nấm candida và bệnh giang mai kỳ hai.



**3.2. Bệnh trứng cá đỗ** thường giới hạn ở mặt, gồm các sẩn nhỏ, ban đỏ và các mụn mủ đường kính 1-5mm. Các mụn mủ thường nhỏ và dễ dàng nhìn thấy, ngược ở trên đỉnh các sẩn. Các sẩn đỏ trên mặt là do có hiện tượng giãn mạch cũng như do có nhiều điểm giãn mao mạch. Ở giới nam có thể xuất hiện "mũi sư tử" khiến mũi to ra một cách kỳ quặc.



**3.3. Viêm da tiết bã nhờn** một chứng bệnh thường thấy ở tất cả các nhóm tuổi, hay thấy nhất trên da đầu, mi mắt và các nếp mũi - miệng và sau tai. Nét đặc trưng chủ yếu là hình thành vẩy da mềm và có lớp vỏ; nó có thể là màu vàng, nhạt hoặc khô và trắng. Thường tồn có thể tiết dịch rỉ và đóng vẩy hoặc trở thành ecthema.



**3.4. Bệnh dày sừng tiết nhầy** xuất hiện ở tuổi trung niên và có thể xuất hiện trên các vùng dễ lở hoặc không dễ lở nhưng đặc biệt hay thấy trên ngực. Các thương tổn là những sẩn hay mảng tròn không đều hoặc đầu dẹt hình quả trám như thể "căm" trên da. Bờ rõ và bề mặt thường giống mụn cám hoặc gồm nhiều mụn nhỏ sùi lên. Ở người da trắng, các mụn này thoát tiền màu nâu sango, song khi to ra thì nhiễm nhiều sắc tố và có thể làm vôi u hắc tố ác tính.



**3.5. U mạch tuổi già ("nốt đẻ anh đào")** xuất hiện trong độ tuổi ba mươi. Trên môi, thường tồn thường đơn độc và là một nốt tròn đỏ ánh xanh. Trên ngực, các nốt này nhỏ (2-3mm) là các sẩn hình cầu, đỏ tươi.



**3.6. Nốt tiền son** xuất hiện như một đốm đơn độc hoặc như một nhúen các đốm đơn độc có giới hạn rõ, trên các vùng dễ lở, nhất là mu tay, cánh tay, trán và má. Các đốm thường có màu nâu ngà màu vàng tươi, song cũng có thể màu nâu sầm; các đốm này có phần là có đốm màu khác nhau thay vì đồng dạng như đốm màu cà phê sữa. Nếu thấy các sẩn nâu sầm xuất hiện trên các thương tổn này và lâu đài được gọi là *nốt son ác tính*, có thể phát triển từ ná, sau nhiều năm thành một u hắc tố.



**4.1. U tuyễn tiết chất nhầy tuổi già** xuất hiện trên mặt người bệnh trên 40 tuổi và thường được chẩn đoán là carcinoma tế bào dày. Các thương tổn này là những sẩn mềm, nhô, phẳng, đường kính từ 1 đến 8 mm và được đặc trưng bởi một biến tướng hơi lõm ở trung tâm, từ đó có thể nén ra một chất bã nhòn.



**4.2. Chứng dày sừng do nắng (Solar keratosis)**  
(1) thường xảy ra ở những người da trắng dễ bị cháy nắng hoặc những người da đen sau khi phơi nắng kéo dài;  
(2) chỉ xuất hiện nơi da để lộ, nhất là mặt và mu bàn tay;  
(3) dễ sở thấy hơn là nhìn thấy (da có sạn và giông mành giấy nhám);  
(4) ở người da trắng, nó gồm những đát có màu của da hoặc nâu sắng hoặc các sẩn hơi gồ lên với những vảy dinh dưỡng không dễ dàng lấy đi được; và  
(5) đi kèm nếp nhăn rõ rệt, điểm giãn mạch và thường là các sẩn nhỏ vàng nhạt chỉ ra sự thoái hóa mô liên kết do nắng ("da Thổ Nhĩ Kỳ").



**4.3. Môiv hình nhện (Spider nevus)** gồm một đát hoặc sẩn (hàn) ở trung tâm, hình châm, màu đỏ tươi, từ đó tỏa ra các đường nhô giống các chân con nhện. Thường có một chỗ lõm ra màu đỏ giữa các huyết quản dì lan ra. Dùng máy soi thấy có mạch đập ở trung tâm.



**4.4. Bệnh nấm da nhiều màu (Tinea versicolor)** là một chứng bệnh tương đối hay gặp xuất hiện trước hết trên ngực và thắt lưng dưới hai dạng: các đát màu nâu làm tróc vảy da rất nhẹ, rải rác có đường kính 3 - 5mm hoặc các đát trắng dễ làm vỡi lông bạn. Có thể dễ dàng nhận ra các nha bào hay sợi nấm bằng cách nhuộm vảy da theo kỹ thuật Swartz và quan sát trực tiếp.



**4.5. Mụn cúc (hạt cơm) thông thường** có thể xuất hiện ở bất cứ tuổi nào song thường gặp nhất ở trẻ em. Các thương tổn là những sẩn có thể thay đổi kích thước từ 0.5 đến 2.0cm, hình tròn hoặc bầu dục, chắc, có màu của da với nhiều chỗ nhô ra nhô, dày sừng hình tròn hoặc hình chỉ phủ lấp bề mặt (nấm). Những nấm này thường xuất hiện nhiều nhất ở bàn tay và gót chân.



**4.6. Ban vàng (Xanthedema)** gồm mồi hoặc nhứa mảng màu vàng tươi, bờ sắc nhàng không có thay đổi thường bì, thường xuất hiện trên mi mắt. Tất cả mọi người có ban vàng đều phải làm xét nghiệm định lượng và phân loại lipid huyết tương.



5.1. Hoại tử mô dài thảo đường. Chú ý các màu sắc rực rõ (đen và vàng) và các mạch máu nhỏ đang phân nhánh đi ngang qua mô da bị teo.



5.3. Bệnh mủ da hoại thư ở một người bệnh viêm loét đại tràng



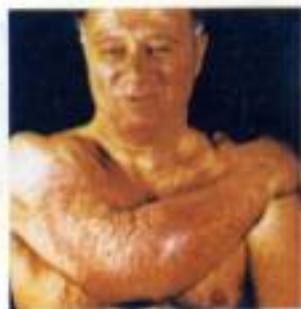
5.2. Phù nầm trước xương chày



5.4. Ban xuất huyết "sờ thấy được" kèm viêm xuất hiện trong nhiễm khuẩn huyết do lúu chui. Thường tồn này còn có thể thấy trong nhiễm khuẩn huyết do màng não chui, do tụ chui và viêm mạch máu hệ thống



5.5. Hội chứng Peutz - Jeghers . A. Các đốm trên niêm mạc miệng có màu lam hoặc lam-den là dấu hiệu đặc trưng. B. Các đốm chấm nâu sẫm, trong thể diễn hình, xuất hiện trên môi, xung quanh miệng và trên các ngón tay. Các đốm nhiễm sắc tố có thể biến mất trên môi nhưng không biến mất trên niêm mạc miệng.



5.6. Viêm da eczema do tiếp xúc. Chẩn đoán dựa vào hỏi tiền sử chi tiết để phát hiện bệnh và căn dựa vào tính chủ kỷ của các đốm. Cải hình thái nhân tạo (các bô nã, v.v.) chỉ ra một "công việc ở ngoài trời"



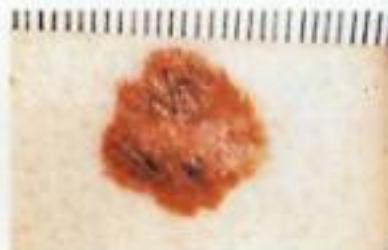
8.1 Trong u hắc tố ác tính nốt ruồi sần (Lentigo maligna melanoma) thường tồn chủ yếu là phẳng, song cũng có thể có một vài nốt hoặc sần. Màu sắc chủ yếu là nâu hoặc đen pha trộn với xám nhạt, và đôi khi với nâu đỏ, xám lam và đen lam.



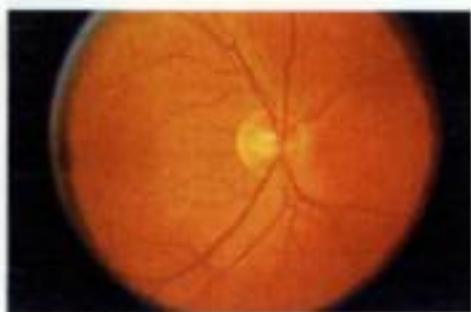
8.2 Trong u hắc tố nồng lan rộng, thường tồn nổi chung thường gồ lên mờ chát và rải rác có các sẩn và, đôi khi, là các nốt. Thường tồn chủ yếu có màu nâu và đen, pha trộn với đỏ tía, xám lam, đen lam, nâu đỏ và thường là hồng nhạt. Sự hiện diện của một bờ có vết khía là nét nổi bật.



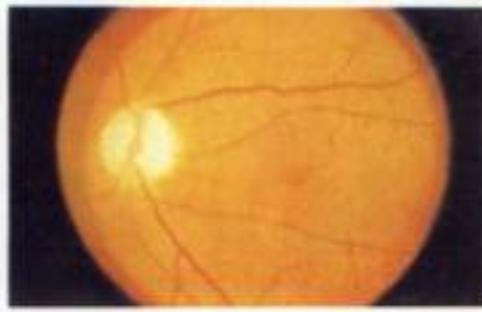
8.3 Trong u hắc tố dạng ova, thường tồn baø già cũng gồ lên và có thể có hình vòm hay dạng polip. Màu sắc thường là đen lam đồng dạng, song có thể ít khi có màu tía hoặc pha trộn đen lam với nâu hoặc đen.



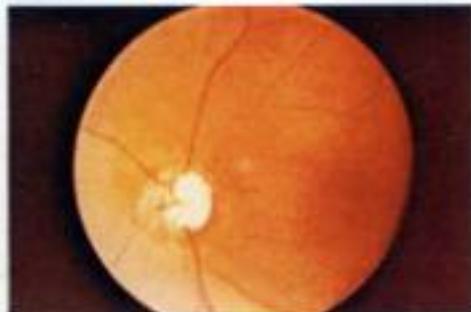
8.4 U hắc tố nồng lan rộng, xám lán nồng. Ở thời điểm rất sớm này trong tiến triển của u, tính nhiều màu sắc là dấu môi cho chẩn đoán.



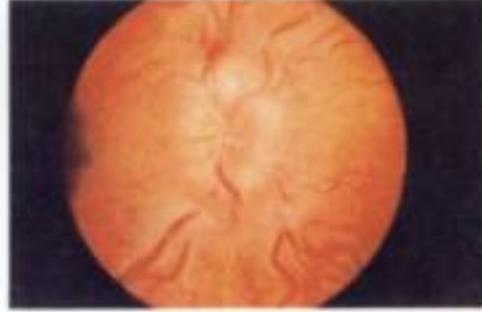
7.1. Dây thần kinh thị giác và võng mạc bình thường



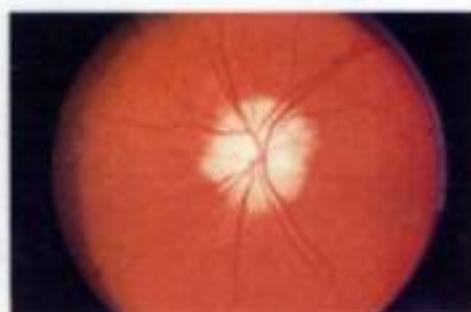
7.5. Táo dây thần kinh thị giác tiền phát



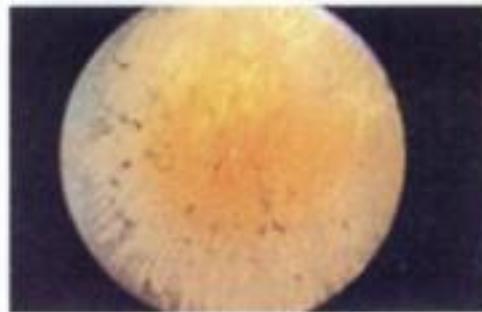
7.2. Địa dây thần kinh bị táo trong bệnh tăng nhãn áp



7.6. Phù gai thị giác đoạn đầu



7.3. Hắc cầu dây thần kinh thị.



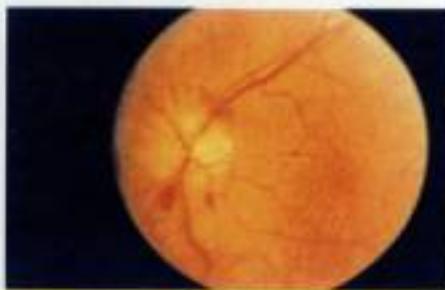
7.7. Viêm võng mạc nhiễm sắc tố



7.8. Các vân khía dạng mạch máu



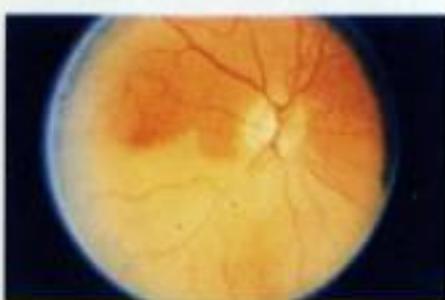
7.9. Đái trong bệnh giác mạc



B.1 Bệnh thâm kinh thị giác thiếu máu mắt bò



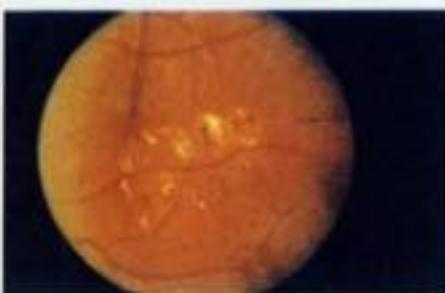
B.2 Điểm Roth trong viêm nội tim mao nhôm khu trú bán cấp



B.3 Tắc nhánh động mạch kèm nhồi máu vũng mao



B.4 Nghẽn tĩnh mạch vũng mao trung tâm



B.5 Bệnh vũng mao dài: tháo đường kèm phình vi mạch



B.6 Trượt thể thủy tinh trong bệnh Marfan



B.7 Bệnh vũng mao dài: tháo đường tăng sinh



B.8 Vòng Kayser - Fleischer trong bệnh Wilson

(Chú ý: Vòng là sắc tố nâu có màu vàng tại ngoài vi của giác mạc và có nét đặc trưng là phía trên và phía dưới rộng hơn so với ở giữa và bên.